



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **82876**

(13) **C2**

(51) МПК (2006)

A61K 31/18

A61K 31/33

A61K 31/34

A61K 31/4015

A61K 31/4415

A61K 41/00

A61K 45/06 (2006.01)

C07C 259/00

C07D 207/12 (2006.01)

C07D 207/327 (2006.01)

C07D 207/34 (2006.01)

C07D 209/08 (2006.01)

C07D 209/18 (2006.01)

C07D 209/42 (2006.01)

C07D 209/44 (2006.01)

C07D 211/46 (2006.01)

C07D 213/56 (2006.01)

C07D 213/74 (2006.01)

C07D 213/81 (2006.01)

C07D 213/82 (2006.01)

C07D 215/08 (2006.01)

C07D 215/18 (2006.01)

C07D 215/48 (2006.01)

C07D 215/54 (2006.01)

C07D 217/04 (2006.01)

C07D 217/06 (2006.01)

C07D 217/26 (2006.01)

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 235/06 (2006.01)

C07D 235/24 (2006.01)

C07D 241/52 (2006.01)

C07D 249/18 (2006.01)

C07D 261/18 (2006.01)

C07D 263/58 (2006.01)

C07D 277/30 (2006.01)

C07D 333/28 (2006.01)

C07D 277/42 (2006.01)

C07D 277/56 (2006.01)

C07D 277/68 (2006.01)

C07D 307/54 (2006.01)

C07D 307/68 (2006.01)

C07D 307/79 (2006.01)

C07D 307/81 (2006.01)

C07D 307/85 (2006.01)

C07D 307/86 (2006.01)

C07D 317/60 (2006.01)

C07D 333/16 (2006.01)

C07D 333/24 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

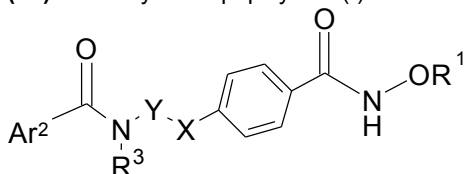
ДЕРЖАВНИЙ
ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ГІДРОКСАМАТИ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РАКУ (ВАРІАНТИ)

- (21) a200510426
 (22) 06.04.2004
 (24) 26.05.2008
 (86) PCT/US2004/010549, 06.04.2004
 (31) 60/461,286
 (32) 07.04.2003
 (33) US
 (31) 60/464,448
 (32) 21.04.2003
 (33) US
 (46) 26.05.2008, Бюл.№ 10, 2008 р.
 (72) ВЕРНЕР ЕРІК ДЖ., СЕНДЗІК МАРТІН,
 БАСКАРАН ЧІТРА, БАГГІ ДЖОЗЕФ ДЖ.,
 РОБІНСОН ДЖЕЙМС
 (73) ФАРМАСАЙКЛІКЗ, ІНК.
 (56) WO 03013493 A, 20.02.2003
 EP 0394440 A, 31.10.1990
 EP 0084236 A, 27.07.1983
 EUR. J. MED. CHEM. CHIM. THER., vol. 29. no. 9,
 1994, pp. 675-686
 ACTA POL. PHARM., vol. 50, no. 4-5, 1993, pp. 345-
 352
 (57) 1. Сполука за формулою (I):



де:
 R¹ є водень або алкіл, який включає від 1 до 6 атомів вуглецю;

X являє собою -O-, -NR²- або -S(O)ₙ-, де n має значення від 0 до 2, а R² - це водень або алкіл, який включає від 1 до 6 атомів вуглецю;

Y - це алкілен, який включає 2 або 3 атоми вуглецю, необов'язково заміщений алкілом, який включає від 1 до 6 атомів вуглецю, циклоалкілом, який включає від 3 до 10 атомів вуглецю, необов'язково заміщеним фенілом, алкілтіо, алкілсульфінілом, алкілсульфонілом, необов'язково заміщеним фенілалкілтіо, необов'язково заміщеним фенілалкілсульфонілом, гідроксильом або необов'язково заміщеним

R³ - це водень, алкіл, який включає від 1 до 6 атомів вуглецю, гідроксіалкіл, який включає від 1 до 6 атомів вуглецю або від 3 до 6 розгалужених насичених одновалентних атомів вуглецю, заміщених однією або двома гідроксигрупами, за умови, якщо дві гідроксигрупи присутні, вони не зв'язані з одним і тим самим атомом вуглецю, або необов'язково заміщений феніл; і

Ar² - це необов'язково заміщений арил, який включає від 6 до 12 атомів вуглецю в кільці; аралкіл, де алкіл є алкіленом, який включає від 1 до 6 атомів вуглецю, зв'язаних з арилом; аралкеніл, де алкеніл є алкеніленом, який включає від 2 до 6 лінійних двовалентних або від 3 до 6 розгалужених одновалентних атомів вуглецю, які містять 1 або 2 подвійних зв'язки, зв'язаних з арилом; гетероарил, який включає від 5 до 10 атомів вуглецю в кільці, який включає 1, 2 або 3 кільцевих атоми, вибрані з N, O або S, де решта кільцевих атомів являють

собою C, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з алкілу, який включає від 1 до 6 атомів вуглецю, гало, галоалкілу, алкокси, алкоксіалкілу, гідроксіалкілу, гідроксіалкоксіалкілу, алкоксіалкілокси, алкоксіалкілоксіалкілу, аміноалкілу, аміноалкокси, галоалкокси, галоалкоксіалкілу, необов'язково заміщеного фенілалкілу, необов'язково заміщеного фенілоксіалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероаралкілокси, необов'язково заміщеного гетероарилоксіалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілокси, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілалкілокси, -алкілен-S(O)ₙ-Rᵃ (де n - це число від 0 до 2, а Rᵃ - це гідроксіалкіл або необов'язково заміщений феніл), -алкілен-NRᵉ-алкіленCONRᶜRᵈ (де Rᶜ - це гідроксил, а Rᵈ і Rᵉ є незалежно водень або алкіл, який включає від 1 до 6 атомів вуглецю) або карбоксіалкіламіноалкіл; гетероаралкіл, циклоалкілалкіл, гетероциклоалкіл, який включає насичені і ненасичені одновалентні циклічні групи, що мають від 3 до 8 кільцевих атомів, де один або два кільцеві атоми є гетероатоми, вибрані з N, O або S(O)ₙ, решта атомів являють собою C, де один або два кільцевих атоми C можуть необов'язково бути заміщені -CO-групою, або гетероциклоалкілалкіл; або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що X являє собою -O-, а R¹ і R³ - це водень.

3. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що X являє собою -S(O)ₙ-, а R¹ і R³ - це водень.

4. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Y являє собою незаміщений 2 або 3 атомами вуглецю алкілен.

5. Сполука за будь-яким з пп. 2-4, яка **відрізняється** тим, що Ar² являє собою арил або аралкеніл.

6. Сполука за будь-яким з пп. 2-4, яка **відрізняється** тим, що Ar² - це гетероарил, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з алкілу, який включає від 1 до 6 атомів вуглецю, гало, галоалкілу, алкокси, алкоксіалкілу, гідроксіалкокси, гідроксіалкоксіалкілу, алкоксіалкілокси, алкоксіалкілоксіалкілу, аміноалкілу, аміноалкокси, галоалкокси, галоалкоксіалкілу, необов'язково заміщеного фенілалкілу, необов'язково заміщеного фенілоксіалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероаралкілокси, необов'язково заміщеного гетероарилоксіалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілокси, -алкілен-S(O)ₙRᵃ (де n має значення від 0 до 2, а Rᵃ являє собою гідроксіалкіл або необов'язково заміщений феніл), -алкілен-NRᵉ-алкілен-CONRᶜRᵈ (де Rᶜ являє собою гідроксил, а Rᵈ і Rᵉ - незалежно водень або алкіл, який включає від 1 до 6 лінійних насичених одновалентних або від 3 до 6 розгалужених

7. Сполука за п. 6, яка **відрізняється** тим, що Ar² - це бензофуран-2-іл, і являє собою

однозаміщене в 3-положенні бензофуран-2-ілове
 кільце, де замісник є N,N-диметиламінометил, N,N-
 діетиламінометил, 2-фторфеноксиметил, 3-
 фторфеноксиметил, 4-фторфеноксиметил,
 гідроксил-4-ілоксиметил, 2,4,6-
 трифторфеноксиметил, 2-оксопіридин-1-ілметил,
 2,2,2-трифторетоксиметил, 4-імідазол-1-
 ілфеноксиметил, 4-[1.2.4]-триазин-1-
 ілфеноксиметил, 2-фенілетил, 3-
 гідроксипропілоксиметил, 2-метоксіетилоксиметил,
 піролідін-1-ілметил, піперидин-1-ілметил, 4-
 трифторметилпіперидин-1-ілметил, 4-
 метилпіперазин-1-ілметил, 3,3,3-
 трифторпропілоксиметил, 4-фторфенілтіометил,
 4-фторфенілсульфінілметил, 4-
 фторфенілсульфонілметил, 2-(3-
 трифторметоксифенілетил), N-метил-N-
 бензиламінометил, N-метил-N-2-
 фенілетиламінометил, 3-гідроксипропілтіометил, 3-
 гідроксипропілсульфінілметил, 3-
 гідроксипропілсульфонілметил, N-метил-N-2-
 індол-3-ілетиламінометил, 2-(4-
 трифторметилфеніл)етил, N-
 гідроксіамінокарбонілметиламінометил або 2-
 карбоксіетиламінометил.

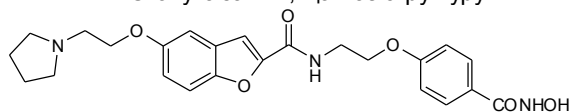
8. Сполука за п. 6, яка **відрізняється** тим, що Ar^2 - це бензофуран-2-іл, і являє собою однозаміщене в 5-положенні бензофуран-2-ілове

9. Сполука за п. 8, яка **відрізняється** тим, що замісник - це циклопропілпіперидин-4-ілокси, піперидин-4-ілокси, тетрагідропіран-4-ілокси, 2,2,2-трифторетокси, 2-піролідін-1-ілетилокси або 1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-ілокси.

10. Сполука за п. 5, яка **відрізняється** тим, що Ar^2 - це аралкеніл.

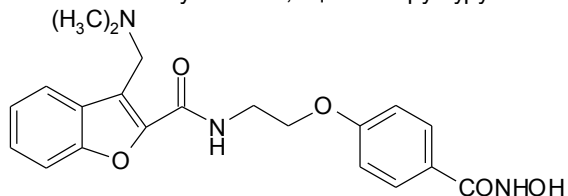
11. Сполука за п. 10, яка **відрізняється** тим, що Ar^2 являє собою транс-феніл $\text{CH}=\text{CH}$ -, в якому феніл є необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з алкілу, який включає від 1 до 6 лінійних насичених одновалентних або від 3 до 6 розгалужених насичених одновалентних атомів вуглецю, алкокси, метилendioкси або гідроксилу.

12. Сполука за п. 1, що має структуру:



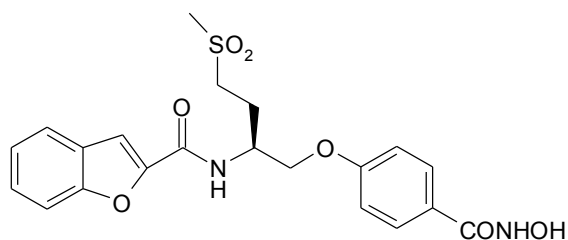
або її фармацевтично прийнятна сіль.

13. Сполука за п. 1, що має структуру:



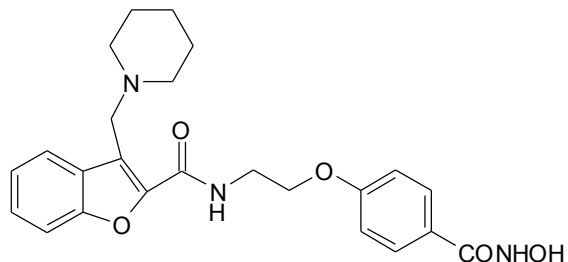
або її фармацевтично прийнятна сіль.

14. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що має структуру:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

15. Сполука за п. 1, що має структуру:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

16. Сполука, яку вибирають з групи, що складається із сполук:

N-гідрокси-4-(2-бензолкарбоніламіноетокси)бензамід;
N-гідрокси-4-(2-транс-циннамоїламіноетокси)бензамід;
N-гідрокси-4-(2-транс-2-фенілциклопропілкарбоніламіноетокси)бензамід;
N-гідрокси-4-(2-транс-4-метоксициннамоїламіноетокси)бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(2-фенілетилкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(1Н-індол-3-ілметилкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-(2-тіофен-2-ілкарбоніламіноетокси)бензамід;
N-гідрокси-4-(2-піридин-3-ілкарбоніламіноетокси)бензамід;
N-гідрокси-4-(2-біфен-4-ілкарбоніламіноетокси)бензамід;
N-гідрокси-4-(2-біфен-3-ілкарбоніламіноетокси)бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(5-фенілтіофен-2-ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(тіофен-2-ілметилкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(нафт-2-илкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(хінолін-6-ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(4-фенілтіазол-2-ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(4-трет-бутилфенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(транс-3-піридин-3-ілакрилоїламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(4-пірол-1-ілфенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(4-циклогексен-3-оксифенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(бензтіазол-2-

ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(бензоксазол-2-
 ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(октагідроізохінолін-2-
 ілметилкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(4-пиридин-4-ілпіперазин-1-
 ілметилкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(фуран-2-
 ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(4-пиридин-3-
 ілфенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(4-пиридин-2-
 ілфенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(бензімідазол-2-
 ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(1H-пірол-2-
 ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(4-
 бензоїламінофенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(4-пиридин-4-ілтіазол-2-
 ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(адмантан-1-
 ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(2,4-
 дифторфенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(3-транс-3,4-
 метилендіоксифенілакрилоїламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(3,4-
 метилендіоксифенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(3,4-
 диметоксифенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(3,5-
 диметоксифенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(3,4-
 дифторфенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(2,5-
 диметилфенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(2,3-
 дихлорфенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(2,3-
 диметилфенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(4-хлор-2-
 метоксифенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(3-
 етоксифенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(4-метокси-2-
 метилфенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(3-фтор-4-
 метоксифенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(2-тіофен-2-
 ілметоксифенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(3-тіофен-2-
 ілметоксифенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(біфен-2-
 ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(1H-індол-5-
 ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(1H-індол-3-
 ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(хінолін-3-
 ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(хінолін-8-
 ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(1H-індазол-3-
 ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;

N-гідрокси-4-[2-(1H-бензотриазол-5-
 ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(ізохінолін-1-
 ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(ізохінолін-3-
 ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(хіноксалін-2-
 ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(нафт-1-
 илкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(хінолін-2-
 ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(2-пірол-1-
 ілфенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(4-фторнафт-1-
 илкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(1H-бензімідазол-5-
 ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(1-метиліндол-3-
 ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(4-метоксихінолін-2-
 ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(3-метоксинафт-2-
 илкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(2-метоксинафт-1-
 илкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(хінолін-4-
 ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(транс-2-
 метилциннамоїламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(2-N,N-
 диметиламінометилбензофуран-5-
 ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-(2-індолін-1-
 ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-1-
 ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2S-[транс-3-(5-гідроксибензофуран-2-
 іл)бут-2-еноїламіно]бутокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2S-[транс-3-(5-(1-
 циклопропілпіперидин-4-ілокси)бензофуран-2-іл)бут-
 2-еноїламіно]бутокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2S-(бензофуран-2-ілкарбоніламіно)-4-
 фенілбутокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[5-(1-циклопропілпіперидин-4-
 ілокси)бензофуран-2-
 ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2S-[5-(1-циклопропілпіперидин-4-
 ілокси)бензофуран-2-
 ілкарбоніламіно]бутокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[5-(1-циклопропілпіперидин-4-
 ілокси)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-1R-
 метилетокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[5-(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-
 4-ілокси)бензофуран-2-ілкарбоніла-
 міно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2R-(бензофуран-2-ілкарбоніламіно)-3-
 бензилсульфонілпропокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2R-(бензофуран-2-ілкарбоніламіно)-3-
 бензилтіопропокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(транс-3-(5-метоксибензофуран-2-
 іл)бут-2-еноїлкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-
 ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(ізоіндолін-2-

ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(морфолін-4-
ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(4-бензилпіперазин-1-
ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(3(R)-гідроксипіролідін-1-
ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(піперидин-1-
ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(6-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-
1-ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(2-метиліндолін-1-
ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(6-фтор-2-метил-1,2,3,4-
тетрагідрохінолін-1-
ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2S-(ізоіндолін-1-
ілкарбоніламіно)бутоксид]бензамід;
N-гідрокси-4-[3-(транс-
циннамоїламіно)пропоксид]бензамід;
N-гідрокси-4-[3-(транс-4-
метоксициннамоїламіно)пропоксид]бензамід;
N-гідрокси-4-[3-(4-фенілтіазол-2-
ілкарбоніламіно)пропоксид]бензамід;
N-гідрокси-4-[2S-(транс-
циннамоїламіно)пропоксид]бензамід;
N-гідрокси-4-[2R-(транс-
циннамоїламіно)пропоксид]бензамід;
N-гідрокси-4-[2S-(транс-циннамоїламіно)-4-
метилпентоксид]бензамід;
N-гідрокси-4-[2S-(транс-циннамоїламіно)-3-
циклогексилпропоксид]бензамід;
N-гідрокси-4-[2S-(транс-циннамоїламіно)-3-
метилбутоксид]бензамід;
N-гідрокси-4-[2S-(транс-циннамоїламіно)-3-
фенілпропоксид]бензамід;
N-гідрокси-4-[2R-(транс-циннамоїламіно)-3-
фенілпропоксид]бензамід;
N-гідрокси-4-[2R-(транс-циннамоїламіно)-4-
метилпентоксид]бензамід;
N-гідрокси-4-[2R-(транс-циннамоїламіно)-3-
метилбутоксид]бензамід;
N-гідрокси-4-[2RS-(транс-
циннамоїламіно)гексилоксид]бензамід;
N-гідрокси-4-[2RS-(транс-циннамоїламіно)-3-(4-
хлорофеніл)пропоксид]бензамід;
N-гідрокси-4-[2S-(транс-
циннамоїламіно)бутоксид]бензамід;
N-гідрокси-4-[2R-(транс-
циннамоїламіно)бутоксид]бензамід;
N-гідрокси-4-[2S-(транс-циннамоїламіно)-4-
метилтіобутоксид]бензамід;
N-гідрокси-4-[2R-(транс-циннамоїламіно)-4-
метилтіобутоксид]бензамід;
N-гідрокси-4-[2S-(транс-циннамоїламіно)-2-
фенілетоксид]бензамід;
N-гідрокси-4-[2R-(транс-циннамоїламіно)-2-
фенілетоксид]бензамід;
N-гідрокси-4-[2S-(транс-циннамоїламіно)-4-
метилсульфонілбутоксид]бензамід;
N-гідрокси-4-[2R-(транс-циннамоїламіно)-4-
метилсульфонілбутоксид]бензамід;
N-гідрокси-4-[2R-(транс-циннамоїламіно)-3-
бензилсульфонілпропоксид]бензамід;
N-гідрокси-4-[2S-(тіофен-2-

ілкарбоніламіно)бутокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2S-(біфен-4-
ілкарбоніламіно)бутокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2S-(нафт-2-
илкарбоніламіно)бутокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2R-(транс-циннамоїламіно)-3-
бензилтіопропокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2S-
(бензолкарбоніламіно)бутокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2S-
(бензилкарбоніламіно)бутокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2S-(2-
фенілетилкарбоніламіно)бутокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2S-(транс-циннамоїламіно)-3-
гідроксипропокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2S-(4-фенілтіазол-2-
ілкарбоніламіно)бутокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2S-(транс-4-
метоксициннамоїламіно)бутокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2S-(2-N,N-
диметиламінометилбензофуран-5-
ілкарбоніламіно)бутокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(транс-циннамоїламіно)-1R-
метилетокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(транс-циннамоїламіно)-1S-
метилетокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(4-фенілтіазол-2-ілкарбоніламіно)-
1R-метилетокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(4-фенілтіазол-2-ілкарбоніламіно)-
1S-метилетокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(біфен-4-ілкарбоніламіно)-1R-
метилетокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(транс-4-
метоксициннамоїламіно)-1R-
метилетокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-[4-(2-піридин-2-ілтіазол-5-
іл)фенілкарбоніламіно]етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(7-хлоро-4-метилбензофуран-2-
ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-[4-(2-(4-метилпіперазин-1-
іл)тіазол-5-
іл)фенілкарбоніламіно]етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-[4-(2-піридин-4-іламінотіазол-5-
іл)фенілкарбоніламіно]етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-[4-(4-метилпіперазин-1-
іл)фенілкарбоніламіно]етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-[4-(4-гідроксипіперидин-1-
іл)фенілкарбоніламіно]етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-[4-(4-морфолін-4-ілметилтіазол-5-
іл)фенілкарбоніламіно]етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(7-фтор-4-метилбензофуран-2-
ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-[7-фтор-4-(2-
метоксіетоксиметил)бензофуран-2-
ілкарбоніламіно]етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(4-гідроксигінолін-2-
ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(7-фтор-4-
феноксиметилбензофуран-2-
ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-[4-(2-(4-метилпіперазин-1-
ілметил)тіазол-2-
іл)фенілкарбоніламіно]етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(піридин-2-
ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;

ілкарбоніламіно}етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(транс-3-(5-бромотіофен-2-іл)акрилоїламіно}етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(транс-3-фуран-3-ілакрилоїламіно}етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(транс-3-тіофен-3-ілакрилоїламіно}етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(транс-тіофен-2-ілакрилоїламіно}етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(транс-3-метилциннамоїламіно}етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(транс-4-метилциннамоїламіно}етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(транс-3-(бензофуран-2-іл)бут-2-еноїламіно}етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(цис-3-(бензофуран-2-іл)бут-2-еноїламіно}етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(транс-4-диметиламіноциннамоїламіно}етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(транс-3-індол-3-ілакрилоїламіно}етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(транс-2-метилциннамоїламіно}етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(транс-2-гідроксициннамоїламіно}етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(транс-3-(7-метоксибензофуран-2-іл)акрилоїламіно}етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-[2R-(транс-3-(7-метоксибензофуран-2-іл)акрилоїламіно]бутокси}бензамід;
N-гідрокси-4-[2S-(транс-3-(5-метоксибензофуран-2-іл)бут-2-еноїламіно]бутокси}бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(транс-3-фуран-2-ілакрилоїламіно}етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-[2-[4-(4-(2-морфолін-4-ілетил)тіазол-2-іл)фенілкарбоніламіно}етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-(2-N-транс-циннамоїл-N-гідроксїетиламіноетокси}бензамід;
N-гідрокси-4-(2-N-транс-циннамоїл-N-феніламіноетокси}бензамід;
N-гідрокси-4-(2-N-транс-циннамоїл-N-метиламіноетокси}бензамід;
N-гідрокси-4-(2-N-бензотіофен-2-іл-N-ізопропіламіноетокси}бензамід;
N-гідрокси-4-(2-N-транс-циннамоїл-N-ізопропіламіноетокси}бензамід;
N-гідрокси-4-(3-N-транс-циннамоїл-N-метиламінопропокси}бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(бензотіофен-2-ілкарбоніламіно}етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(бензофуран-2-ілкарбоніламіно}етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(1H-індол-2-ілкарбоніламіно}етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(1-метиліндол-2-ілкарбоніламіно}етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-[3-(бензотіофен-2-ілкарбоніламіно)пропокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[3-(бензофуран-2-ілкарбоніламіно)пропокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2S-(бензотіофен-2-ілкарбоніламіно)-3-метилбутокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2S-(бензотіофен-2-ілкарбоніламіно)бутокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2S-(бензотіофен-2-ілкарбоніламіно)пропокси]бензамід;

N-гідрокси-4-{2-(5,6-диметоксіндол-2-ілкарбоніламіно)етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[3-(морфолін-4-ілметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[3-(N,N-диметиламінометил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[3-(і-пропоксиметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[7-(феноксиметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[7-(метоксиметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[7-(морфолін-4-ілметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[7-(N,N-диметиламінометил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-{3-[5-(метил)бензотіофен-2-ілкарбоніламіно]пропокси}бензамід;
N-гідрокси-4-{3-[6-(метокси)бензотіофен-2-ілкарбоніламіно]пропокси}бензамід;
N-гідрокси-4-{3-[7-(метоксиметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]пропокси}бензамід;
N-гідрокси-4-{3-[7-(феноксиметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]пропокси}бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[5-(2-метоксіетокси)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-1R-метилетоксид}бензамід;
N-гідрокси-4-(2R-бензофуран-2-ілкарбоніламіно-3-метилтіопропокси)бензамід;
N-гідрокси-4-(2R-бензофуран-2-ілкарбоніламіно-3-метилсульфонілпропокси)бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[3-(2-фенілетил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[3-(N-метил-N-бензиламінометил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[3-(N-метил-N-2-фенілетиламінометил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[3-(3-гідроксипропілтіометил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[3-(3-гідроксипропілсульфінілметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[3-(3-гідроксипропілсульфонілметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[3-(N-метил-N-2-індол-3-ілетиламінометил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[3-(2-(3-трифторметилфеніл)етил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[3-(2-(3-трифторметоксифеніл)етил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[3-(N-гідроксіамінокарбонілметиламінометил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[3-(2-карбоксіетиламінометил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}бензамід;

N-гідрокси-4-[2S-(5-хлоробензофуран-2-ілкарбоніламіно)бутоксi]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(5-хлоробензофуран-2-ілкарбоніламіно)-1R-метилетоксi]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(4-піридин-3-ілметилоксиметилбензофуран-2-ілкарбоніламіно)етоксi]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(4-метоксibenзофуран-2-ілкарбоніламіно)етоксi]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-[4-(2-метоксіетилокси)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етоксi]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(4-піридин-3-ілметилоксибензофуран-2-ілкарбоніламіно)етоксi]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(4-метоксііндол-2-ілкарбоніламіно)етоксi]бензамід;
N-гідрокси-4-[2S-[3-(2-метоксіетилоксиметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]бутоксi]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-[3-(2-метоксіетилоксиметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-1R-метилетоксi]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-[3-(N,N-діетиламінометил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етоксi]бензамід;
N-гідрокси-4-[2S-[5-(2-метоксіетилокси)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]бутоксi]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-[5-(тетрагідропіран-4-ілокси)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етоксi]бензамід;
N-гідрокси-4-[2S-[5-(тетрагідропіран-4-ілокси)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]бутоксi]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-[5-(тетрагідропіран-4-ілокси)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-1R-метилетоксi]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-[5-(2,2,2-трифторетилокси)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етоксi]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-[5-(2-піролідин-1-ілетилокси)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етоксi]бензамід;
N-гідрокси-4-[2S-[5-(2-піролідин-1-ілетилокси)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]бутоксi]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-[5-(2-піролідин-1-ілетилокси)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-1R-метилетоксi]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-[5-(піперидин-4-ілокси)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етоксi]бензамід;
N-гідрокси-4-[2S-(бензофуран-2-ілкарбоніламіно)-4-метилтіобутоксi]бензамід;
N-гідрокси-4-[2S-(бензофуран-2-ілкарбоніламіно)-4-метилсульфонілбутоксi]бензамід;
N-гідрокси-3-[2-(біфен-4-ілкарбоніламіно)-1R-метилетоксi]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
N-гідрокси-3-[2S-(біфен-4-ілкарбоніламіно)бутоксi]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
N-гідрокси-3-[2-(бензофуран-2-ілкарбоніламіно)етоксi]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
N-гідрокси-3-[2-(транс-циннамоїламіно)етоксi]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
N-гідрокси-3-[3-(4-(2-етоксифеніл)фенілкарбоніламіно)пропоксi]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;

N-гідрокси-3-[3-(біфен-3-ілкарбоніламіно)пропоксі]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[3-(біфен-4-ілкарбоніламіно)пропоксі]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[2-(нафт-2-ілкарбоніламіно)етоксі]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[2-(3-метилбіфен-4-ілкарбоніламіно)етоксі]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[2-(2'-етоксилбіфен-4-ілкарбоніламіно)етоксі]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[3-(3-метилбіфен-4-ілкарбоніламіно)пропоксі]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[3-(4-фенілтіазол-2-ілкарбоніламіно)пропоксі]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[3-(нафт-2-ілкарбоніламіно)пропоксі]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[3-(нафт-1-ілкарбоніламіно)пропоксі]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[3-[2-(2-фенілетил)фенілкарбоніламіно]пропоксі]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;

N-гідрокси-3-[2-(нафт-1-ілкарбоніламіно)етоксі]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[2S-(бензофуран-2-ілкарбоніламіно)бутоксі]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[2S-(біфен-3-ілкарбоніламіно)бутоксі]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[2-(бензофуран-2-ілкарбоніламіно)-1R-метилетоксі]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[2-(біфен-3-ілкарбоніламіно)-1R-метилетоксі]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[2-(біфен-3-ілкарбоніламіно)етоксі]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[2-(біфен-4-ілкарбоніламіно)етоксі]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[2-(4-фенілтіазол-2-ілкарбоніламіно)етоксі]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[2-[2-(2-фенілетил)фенілкарбоніламіно]етоксі]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[2-(біфен-2-ілкарбоніламіно)етоксі]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[3-(біфен-2-ілкарбоніламіно)пропоксі]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[2S-(нафт-2-ілкарбоніламіно)бутоксі]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[2S-(нафт-1-ілкарбоніламіно)бутоксі]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[2-(нафт-2-ілкарбоніламіно)-1R-метилетоксі]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[2-(нафт-1-ілкарбоніламіно)-1R-метилетоксі]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[3-(бензофуран-2-ілкарбоніламіно)пропоксі]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[3-(транс-циннамоїламіно)пропоксі]ізоксазол-5-ілкарбоксамід і
 N-гідрокси-3-[2-(3-феноксиметилбензофуран-2-ілкарбоніламіно)етоксі]ізоксазол-5-ілкарбоксамід або їх фармацевтично прийнятні солі.

17. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-15 або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний наповнювач.

18. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 16 або її фармацевтично прийнятних солей і фармацевтично прийнятний наповнювач.

19. Спосіб лікування хвороби у тварин, зумовленої HDAC, при якому вводять сполуки за будь-яким з пп. 1-15.

20. Спосіб лікування хвороби у тварин, зумовленої HDAC, при якому вводять сполуки за п.

21. Спосіб за будь-яким з пп. 19 або 20, який **відрізняється** тим, що хвороба - це рак.

22. Спосіб за п. 21, який **відрізняється** тим, що рак - гостра мієлогенна лейкемія (ГМЛ) або мієломоноцитарна лейкемія (ММЛ).

23. Спосіб лікування раку у тварин, при якому вводять сполуки за будь-яким з пп. 1-15 у поєднанні з однією або кількома сполукою(ами), незалежно вибраними з модулятора рецептора естрогену, модулятора рецептора андрогену, модулятора ретиноїдного рецептора, цитотоксичного засобу, інших антипроліферативних засобів, інгібітора пренілпротеїнтрансферази, інгібітора HMG-CoA редуктази, інгібітора ВІЛ-протеази, інгібітора зворотної транскриптази, інгібітора ДНК-

24. Спосіб лікування раку у тварин, при якому вводять сполуки за п. 16 у поєднанні з однією або кількома сполукою(ами), незалежно вибраними з модулятора рецептора естрогену, модулятора рецептора андрогену, модулятора ретиноїдного рецептора, цитотоксичного засобу, інших антипроліферативних засобів, інгібітора пренілпротеїнтрансферази, інгібітора HMG-CoA редуктази, інгібітора ВІЛ-протеази, інгібітора зворотної транскриптази, інгібітора ДНК-

25. Спосіб лікування раку у тварин, при якому вводять сполуки за будь-яким з пп. 1-15 у поєднанні з променевою терапією і, необов'язково, у присутності однієї або кількох сполук(и), незалежно вибраних з модулятора рецептора естрогену, модулятора рецептора андрогену, модулятора ретиноїдного рецептора, цитотоксичного засобу, інших антипроліферативних засобів, інгібітора пренілпротеїнтрансферази, інгібітора HMG-CoA редуктази, інгібітора ВІЛ-протеази, інгібітора зворотної транскриптази, інгібітора ДНК-метилтрансферази або інгібітора ангіогенезу.

Цей винахід спрямований на певні похідні гідроксаматів, які є корисними при лікуванні гепатиту С. Ці сполуки є також інгібіторами деацетилази гістонів і внаслідок цього є корисними при лікуванні хвороб, що пов'язані з деацетилазною активністю гістонів. Розкрито також фармацевтичні композиції і способи їх приготування.

Гепатит С:

Хронічний гепатит С - це повільно прогресуюче захворювання, що має істотний вплив на захворюваність та смертність. Не зважаючи на те, що у багатьох пацієнтів, котрі інфіковані вірусом гепатиту С, може розвиватись субклінічна або легка форма захворювання, щонайменше, у 80% осіб, які інфіковані вірусом гепатиту С, розвивається хронічна інфекція і гепатит. Число осіб, у яких в кінцевому результаті розвивається цироз, становить від 20 до 50%, і в 1-2% випадків розвивається рак печінки [Hoofnagle, J. H.; 1997; Hepatology 26: 15S-20S]. Число носіїв HCV у всьому світі становить 170 мільйонів, і кінцева стадія захворювання печінки, викликана HCV, є зараз головною причиною трансплантації печінки. Лише в Сполучених Штатах Америки щороку від гепатиту С помирають від 8 до 10 тисяч осіб. Для пацієнтів з хронічною інфекцією HCV комбінована терапія є єдиним існуючим способом лікування. Тривала вірусна реакція до інтерферон-α2b-рибавірин комбінованої терапії відмічається у 40-45% тих, щодо кого ця терапія була застосована. Для тих пацієнтів, для яких результати інтерферон-α2b/рибавірин комбінованої терапії були несприятливими, зараз не існує нічого іншого, щоб попередити прогресування хвороби печінки. Таким чином, існує потреба в опрацюванні альтернативної терапії для лікування хронічної HCV-інфекції. Даний винахід задовольняє цю потребу.

Інтерес до деацетилазних ферментів гістонів (HDAC) як до препаратів, що можуть бути використані в фармацевтичній промисловості, полягає в їх здатності регулювати гени, що контролюють послідовність клітинного циклу і виникнення та розвитку раку [огляд виконано Kramer et al. 2001. Trends Endocrinol Metab. 12:294-300]. Ряд досліджень показали, що застосування різних клітинних ліній з HDAC інгібіторами призводить до гіперацетилювання білків гістонів і припинення клітинного циклу наприкінці G₁ фази або під час G₂/M транзиції. Гени, які залучені до клітинного циклу, що, як було показано, значною мірою регулюють HDAC інгібітори, включають p21, p27, p53 і циклін E. Було встановлено, що циклін A і циклін D меншою мірою регулюються HDAC інгібіторами. Кілька досліджень показали, що в пухлинних клітинних лініях застосування HDAC інгібіторів може призводити до пригнічення росту, припинення росту, термінального диференціювання і/або апоптозу. Дослідження in vivo показали гальмування росту пухлин і зменшення пухлинних метастазів, надзвичайно відбуваються зв'язані з застосуванням HDAC інгібіторів і випадками

захворювання на рак при гострій промієлоцитарній лейкемії. У цьому випадку, хромосомні транслокації призводять до зливання рецептора ретиноєвої кислоти RAR α з білками промієлоцитарної лейкемії (PML) або цинк-зв'язувальними білками промієлоцитарної лейкемії (PLZF). Як PML-RAR α , так і PLZF-RAR α сприяють прогресуванню лейкемії шляхом репресування генів, що регулюють синтез ретиноєвої кислоти через аномальний рекрутмент SMRT-mSin3-HDAC комплексу [Lin et al., 1998, Nature 391:811-814; Grignani et al., 1998, Nature 391:815-818]. В той час як PML-RAR α форма захворювання лікується за допомогою ретиноєвої кислоти, PLZF-RAR α форма є стійкою до цього способу лікування. Для пацієнтів з формою захворювання, резистентною до ретиноєвої кислоти, додавання бутирату натрію HDAC інгібітора до режиму дозування призводить до повної клінічної і цитогенетичної ремісії [Warrell et al., 1998, J.Natl.Cancer.Inst. 90:1621-1625]. Деацетилазні ферменти гістонів пов'язані також з хворобою Гантингтона [Steffan, et al., Nature 413:739-744, "Histone deacetylase inhibitors arrest polyglutamine-dependent neurodegeneration in Drosophila"].

Виходячи з цього, можна зробити висновок, що підвищення активності HDAC сприяє виникненню патології і/або симптоматології цілої низки захворювань. Відповідно, молекули, які інгібують активність HDAC, є корисними як терапевтичні засоби при лікуванні таких захворювань.

В першому втіленні цей винахід забезпечує сполуку за формулою (1):



в якій:

R¹ є водень або алкіл;

X - це -O-, -NR²-, або -S(O)_n-, де n являє собою 0-2 і R² - водень або алкіл;

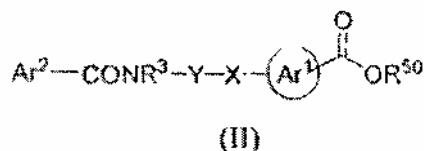
Y являє собою алкілен, необов'язково заміщений циклоалкілом, необов'язково заміщений феніл, алкілтіо, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, необов'язково заміщений фенілалкілтіо, необов'язково заміщений фенілалкілсульфоніл, гідрокси, або необов'язково заміщений феніл, де Y не являється фенілен або гетероарил, де вказаний Ar¹ необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно обраними з алкілу, гало, гідрокси, алкокси, галоалкокси, або галоалкілу, де водень, алкіл, гідроксиалкіл, або необов'язково заміщений феніл; і Ar² - це арил, аралкіл, аралкеніл, гетероарил, гетероаралкіл, гетероаралкеніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероциклоалкіл, або гетероциклоалкілалкіл; або фармацевтично прийнятна їх сіль.

У другому втіленні, цей винахід спрямований на отримання фармацевтичної композиції, яка включає терапевтично ефективну кількість сполуки за формулою (I) або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятного наповнювача.

У третьому втіленні, цей винахід спрямований

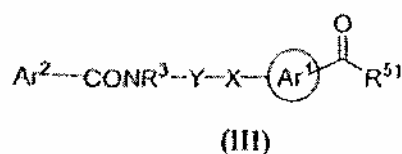
на опрацювання способу лікування хвороби, зумовленої HDAC, у тварини, який включає введення тварині фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за формулою (I) або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятного наповнювача. Переважно, хвороба являє собою проліферативний розлад, такий як рак, і біполярні розлади, а твариною є людина. Переважно, рак - це рак простати, рак грудей, меланома легень, рак шлунку, нейробластома, рак прямого кишківника, рак підшлункової залози, рак яєчників, Т-клітинна лімфома, або лейкоз, така як мієлогенна лейкоз (МЛ) і гостра мієлогенна лейкоз (ГМЛ).

У четвертому втіленні, цей винахід спрямований на опрацювання способу лікування раку у тварин, який включає введення тварині фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за формулою (I) або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятного наповнювача у поєднанні з променевою терапією і, необов'язково, у поєднанні з однією або кількома сполукою(ами), незалежно обраними з модулятора рецептора естрогену, модулятора рецептора андрогену, модулятора ретиноїдного рецептора, цитотоксичної речовини, іншої антипроліферативної речовини, інгібітора преніл-протейнтрансферази, інгібітора HMG-CoA редуктази, інгібітора ВІЛ-протеази, інгібітора зворотної транскриптази, інгібітора ангіогенезу або інгібітора циклічного нуклеотидфосфорилази, що сполуки цього винаходу є корисними при лікуванні гепатиту С. Відповідно, у п'ятому втіленні, цей винахід спрямований на опрацювання способу лікування гепатиту С у тварини, який включає введення тварині фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за формулою (I) або фармацевтично прийнятну її сіль і фармацевтично прийнятний наповнювач, необов'язково, у поєднанні з однією або кількома речовинами для лікування гепатиту С. Переважно, речовинами для лікування гепатиту С є інтерферони, а в шостому втіленні, цей винахід спрямований на опрацювання способу лікування гепатиту С у тварини, який включає введення тварині фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за формулою (II):

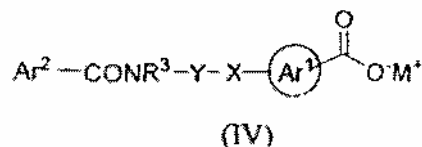


де R^{50} є водень або алкіл і Ar^1 , Ar^2 , R^3 , X і Y являють собою речовини, що були визначені вище для сполук за формулою (I); або їх солі. Переважно, Ar^1 , Ar^2 , R^3 , X і Y являють собою речовини, які визначені у кращих втіленнях нижче.

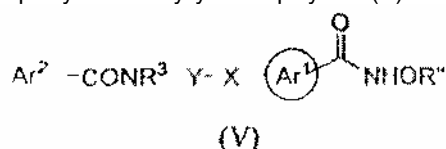
У сьомому втіленні, цей винахід спрямований на опрацювання способу приготування сполуки за формулою (I), який включає: (i) взаємодію сполуки за формулою (III):



де R^{51} є гідрокси, алкокси, гало або сукцинімідо естер з гідроксиламіном за формулою $\text{NH}_2\text{OR}''$, де R'' - це водень, алкіл або захисна група кисню; або (ii) очистку сполуки за формулою (IV):



де M^+ - лужний метал з кислотою; після чого йде обробка за допомогою $\text{NH}_2\text{OR}''$, де R'' - це водень, алкіл, або захисна група кисню; внаслідок чого отримують сполуку за формулою (V):



(iii) необов'язково переміщення R'' групи в сполуці (V), для того щоб отримати сполуку за формулою (I)

де R^1 - водень;

(iv) необов'язково утворення кислотної адитивної солі продукту, утвореного вище на стадії (i), (ii), або (iii);

(v) необов'язково утворення вільної основи продукту, утвореного вище на стадії (i), (ii), (iii), або (iv),

або

(vi) необов'язково модифікації будь-якої з X , Y , R^1 , R^2 , R^3 , Ar^1 і Ar^2 груп у продукту, утвореного вище на стадії (i), (ii), (iii), (iv), або (v).

У восьмому втіленні, цей винахід спрямований на використання сполук формули (I) або фармацевтично прийнятних їх солей у виробництві лікарських препаратів для лікування раку. У дев'ятому втіленні, цей винахід спрямований на використання сполук формули (I) або (II) фармацевтично прийнятних їх солей у виробництві лікарських препаратів для лікування гепатиту С.

Якщо не стверджується щось інше, наступні терміни використовуються в детальному описі і та у формулі винаходу, що визначені для цілей цієї заявки і мають такі значення:

"Алкіл" означає лінійний насичений одновалентний вуглеводневий радикал, який включає від одного до шести атомів вуглецю, або розгалужений насичений одновалентний вуглеводневий радикал, який включає від трьох до шести атомів вуглецю, наприклад, метил, етил, пропіл, 2-пропіл, бутил (включаючи всі ізомерні форми), пентил (включаючи всі ізомерні форми), тощо.

"Алкілен" означає лінійний насичений двохвалентний вуглеводневий радикал, який включає від одного до шести атомів вуглецю, або розгалужений насичений двохвалентний

вуглеводневий радикал, який включає від трьох до шести атомів вуглецю, якщо не було обумовлено щось інше, наприклад, метилен, етилен, пропілен, 1-метилпропілен, 2-метилпропілен, бутилен, пентилен, тощо.

"Алкенілен" означає лінійний двоховалентний вуглеводневий радикал, який включає від двох до шести атомів вуглецю, або розгалужений одновалентний вуглеводневий радикал, що містить від трьох до шести атомів вуглецю, які включають один або два подвійних зв'язки, наприклад, етенілен, пропенілен, 2-пропенілен, бутенілен (включаючи всі ізомерні форми), тощо.

"Алкілтіо" означає -SR радикал, в якому R є алкіл, як визначено вище, наприклад, метилтіо, етилтіо, пропілтіо (включаючи всі ізомерні форми), бутилтіо (включаючи всі ізомерні форми), тощо.

"Алкілсульфініл" означає -S(O)R радикал, в якому R - це алкіл, як визначено вище, наприклад, метилсульфініл, етилсульфініл, пропілсульфініл (включаючи всі ізомерні форми), тощо.

"Алкілсульфоніл" означає -SO₂R радикал, в якому R - це алкіл, як визначено вище, наприклад, метилсульфоніл, етилсульфоніл, тощо.

"Аміно" означає -NH₂; або похідну N-оксиду або захищені їх похідні, наприклад, -NH→O, -NHBOc, -NHCbz, тощо. Переважно, -NH₂.

"Алкіламіно" означає -NHR радикал, в якому R - це алкіл, як визначено вище; або похідна N-оксиду або захищені їх похідні, наприклад, метиламіно, етиламіно, n-, ізо-пропіламіно, H-, ізо-, терт-, бутиламіно, метиламіно-N-оксид, -N(BOc)CH₃, тощо.

"Алкокси" означає -OR радикал, в якому R - це алкіл, як визначено вище, наприклад, метокси, етокси, пропокси, або 2-пропокси, n-, ізо-, або терт-бутокси, тощо.

"Алкоксикарбоніл" означає -C(O)OR радикал, в якому R - це алкіл, як визначено вище, наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, тощо.

"Алкоксиалкіл" означає лінійний одновалентний вуглеводневий радикал, що включає від одного до шести атомів вуглецю або розгалужений одновалентний вуглеводневий радикал, що включає від трьох до шести атомів вуглецю, заміщений за допомогою, щонайменше, однієї алкокси групи, краще однією або двома алкокси групами, як визначено вище, наприклад, 2-метоксиетил, 1-, 2- або 3-метоксипропіл, 2-етоксипропіл, тощо.

"Алкоксиалкілокси" означає -OR радикал, в якому R - алкоксиалкіл, як визначено вище, наприклад, метоксиетокси, 2-етоксиетокси, тощо.

"Алкоксиалкілоксиалкіл" означає -(алкілен)-R радикал, в якому R - це алкоксиалкілокси, як визначено вище, наприклад, метоксиетокси метил, 2-етоксиетоксиметил, тощо.

"Аміноалкіл" означає лінійний одновалентний вуглеводневий радикал, який включає від одного до шести атомів вуглецю, або розгалужений одновалентний вуглеводневий радикал, який включає від трьох до шести атомів вуглецю, заміщений, щонайменше, однією, або краще двома, -NRR', де R - водень, алкіл, або -COR^a, де R^a - алкіл, і R¹ обраний з водню, алкілу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, необов'язково

заміщеного фенілу, необов'язково заміщеного фенілалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероаралкілу, або галоалкілу; або похідної N-оксиду або його захищених похідних. Переважно, R і R¹ є незалежно обраними з водню, алкілу, або -COR^a, де R^a - це алкіл, або похідна N-оксиду, або його захищена похідна, наприклад, амінометил, метиламіноетил, 2-етиламіно-2-метилетил, 1,3-діамінопропіл, диметиламінометил, диетиламіноетил, ацетиламінопропіл, амінометил-N-оксид, тощо.

"Аміноалкокси" означає -OR радикал, в якому R - це аміноалкіл, як визначено вище, наприклад, 2-аміноетокси, 2-диметиламінопропокси, тощо.

"Амінокарбоніл" означає -CONRR радикал, в якому кожний R є незалежно водень або алкіл, як визначено вище, наприклад, -CONH₂, метиламінокарбоніл, 2-диметиламінокарбоніл, тощо.

"Ациламіно" означає -NHCOR радикал, в якому R - це алкіл, як визначено вище, наприклад, ацетиламіно, пропіонаміно, тощо.

"Арил" означає одновалентний моноциклічний або біциклічний ароматичний вуглеводневий радикал, який включає від 6 до 12 атомів в кільці, наприклад, феніл, нафтил або антраценіл. Якщо не обумовлено щось інше, арильне кільце необов'язково заміщене одним, двома або трьома замісниками, незалежно обраними з алкілу, алкокси, гало, галоалкілу, галоалкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, гідрокси, гідроксиалкілу, гідроксиалкілокси, гідроксиалкоксиалкілу, алкоксиалкілоксиалкілу, необов'язково заміщеного фенілу, необов'язково заміщеного фенілалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, циклоалкілокси, циклоалкенілокси, необов'язково заміщеного фенілкарбоніламіно, необов'язково заміщеного гетероарилокси, необов'язково заміщеного гетероаралкілокси, аміноалкілу, аміноалкокси, алкоксиалкілу, алкоксиалкілокси, метилендіокси, галоалкоксиалкілу, необов'язково заміщеного фенілоксиалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилоксиалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілоксиалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілалкілокси, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілокси, -алкілен-S(O)_n-R^a (де n - ціле число від 0 до 2, а R^a - алкіл, галоалкіл, гідроксиалкіл, алкоксиалкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений фенілалкіл, необов'язково заміщений гетероарил, або необов'язково заміщений гетероаралкіл), -алкілен-NHSO₂-R^b (де R^b - це алкіл, галоалкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений фенілалкіл, необов'язково заміщений гетероарил, або необов'язково заміщений гетероаралкіл), -алкілен-NHCO-R^c (де R^c - це алкіл, галоалкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений фенілалкіл, необов'язково заміщений гетероарил, або необов'язково заміщений гетероаралкіл), або необов'язково заміщений

гетероциклоалкіл), або $-(\text{алкілен})_{n1}-\text{CONR}^d\text{R}^e$ (де $n1$ дорівнює 0 або 1, R^d і R^e є незалежно, водень, алкіл, галоалкіл, гідроксиалкіл, алкоксиалкіл, аміноалкіл, неонов'язково заміщений феніл, неонов'язково заміщений фенілакіл, неонов'язково заміщений гетероарил, неонов'язково заміщений гетероаралкіл, або неонов'язково заміщений гетероциклоалкілакіл; або R^d і R^e разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють неонов'язково заміщений гетероциклоалкіл), в якому алкільний ланцюг в галоалкоксиалкілі, неонов'язково заміщеному фенілоксиалкілі, неонов'язково заміщеному гетероарилоксиалкілі, або аміноалкілі неонов'язково заміщений однією або двома фторпохідними сполуками. Переважно, замісники є незалежно метокси, метил, етил, хлор, трифторметил, фтор, 2-метоксиетокси, 2-(морфолін-4-іл)етокси, піридин-3-іл-метокси, 2-гідроксиетокси, 2-([N,N-диметиламіно]-етокси, метоксиметил, феноксиметил, 2-морфоліно-4-іл-етил, морфоліно-4-іл-метил, N,N-диметиламінометил, і-пропоксиметил, або феноксиметил.

"Аралкіл" означає $-(\text{алкілену-R})$ радикал, в якому R - це арил, як визначено вище.

"Аралкеніл" означає $-(\text{алкенілен-R})$ радикал, в якому R - це арил, як визначено вище.

"Циклоалкіл" означає циклічний насичений одновалентний вуглеводневий радикал, що включає від трьох до десяти атомів вуглецю, напр., циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил або адамантил. Циклоалкіл неонов'язково заміщений неонов'язково заміщеним арилом.

"Циклоалкеніл" означає циклічний ненасичений одновалентний вуглеводневий радикал, який включає від трьох до шести атомів вуглецю, напр., циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл тощо.

"Циклоалкілокси" означає $-(\text{алкілен-R})$ радикал, де R являє собою циклоалкіл, як визначено вище; напр., циклопропілметил, циклобутилметил, циклопентилетил або циклогексилетил тощо.

"Циклоалкілокси" означає $-\text{OR}$ радикал, в якому R являє собою циклоалкеніл, як визначено вище, наприклад, циклопропенілокси, циклогексенілокси, тощо.

"Диалкіламіно" означає $-\text{NRR}'$ радикал, в якому R і R' є незалежно алкіл, як визначено вище, наприклад, диметиламіно, диетиламіно, метилпропіламіно, метилетиламіно, н-, ізо-, або терт-бутиламіно, тощо.

"Гало" означає фтор-, хлор-, бром- і йодзаміщені сполуки, краще, фтор- або хлорзаміщені сполуки.

"Галоалкіл" означає алкіл, заміщений одним або кількома атомами галогенів, краще, від одного до п'яти атомами галогену, краще, фтору або хлору, включаючи також алкіли, заміщені різними галогенами, напр. - CH_2Cl , $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$, тощо.

"Галоалкокси" означає $-\text{OR}$ радикал, в якому R

- це галоалкіл, як визначено вище, наприклад, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, тощо.

"Галоалкоксиалкіл" означає $-(\text{алкілен})-\text{OR}$ радикал, в якому R - це галоалкіл, як визначено вище, наприклад, трифторметилоксиметил, 2,2,2-трифторетилоксиметил, 2-трифторметоксietил, тощо.

"Гідроксиалкіл" означає лінійний одновалентний вуглеводневий радикал, який включає від одного до шести атомів вуглецю, або розгалужений одновалентний вуглеводневий радикал, який включає від трьох до шести атомів вуглецю, заміщених однією або двома гідроксигрупами, однак за умови, якщо дві гідроксигрупи присутні, вони не зв'язані з одним і тим же атомом вуглецю. Репрезентативні приклади включають, однак не обмежені ними, гідроксиметил, 2-гідроксиетил, 2-гідроксипропіл, 3-гідроксипропіл, 1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл, 2-гідроксибутил, 3-гідроксибутил, 4-гідроксибутил, 2,3-дигідроксипропіл, 1-(гідроксиметил)-2-гідроксиетил, 2,3-дигідроксипропіл, 3,4-дигідроксибутил і 2-(гідроксиметил)-3-гідроксипропіл, краще, 2-гідроксиетил, 2,3-дигідроксипропіл, і 1-(гідроксиметил)-2-гідроксиетил.

"Гідроксиалкокси" або "гідроксиалкілокси" означає $-\text{OR}$ радикал, в якому R є гідроксиалкіл, як визначено вище.

"Гідроксиалкоксиалкіл" або "гідроксиалкілоксиалкіл" означає $-(\text{алкілен})-\text{OR}$ радикал, в якому R - це гідроксиалкіл, як визначено вище, наприклад, гідроксиметилоксиметил, гідроксиетилоксиметил, тощо.

"Гетероциклоалкіл" означає насичену або ненасичену одновалентну циклічну групу, що включає від 3 до 8 кільцевих атомів, в якій один або два кільцевих атоми є гетероатомами, обрані з N, O, або S(O)_n, де n є ціле число від 0 до 2, а решта кільцевих атомів являють собою C. Один або два кільцевих атоми вуглецю можуть неонов'язково бути заміщені $-\text{CO}-$ групою. Більш специфічно, термін "гетероциклоалкіл" включає, але не обмежений ними, піролідино, піперидино, морфоліно, піперазино, тетрагідропіраніл, тертагідрохілолініл і тіоморфоліно, та їх похідні (утворюються у тому випадку, коли гетероциклоалкільне кільце заміщується замісником, наведеним нижче); а також N-оксид або його захищені похідні. Гетероциклоалкіл неонов'язково з'єднаний з арилом. Якщо не стверджується щось інше, гетероциклоалкільне кільце неонов'язково заміщене одним, двома або трьома замісниками, незалежно обраними з алкілу, алкокси, гало, галоалкілу, галоалкокси, аміно, алкіламіно, диалкіламіно, гідрокси, гідроксиалкілу, гідроксиалкілокси, гідроксиалкоксиалкілу, алкоксиалкілоксиалкілу, неонов'язково заміщеного фенілу, неонов'язково заміщеного фенілакілу, циклоалкілокси, циклоалкенілокси, неонов'язково заміщеного фенілкарбоніламіно, неонов'язково заміщеного гетероарилу, неонов'язково заміщеного гетероаралкілокси, аміноалкіл, аміноалкокси, алкоксиалкілу, алкоксиалкілокси, метилендіокси,

галоалкоксиалкілу, необов'язково заміщеного фенілоксиалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилоксиалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілоксиалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілалкілокси, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілокси, - алкілен-S(O)_n-R^a (в якому n є ціле число від 0 до 2, а R^a - це алкіл, галоалкіл, гідроксиалкіл, алкоксиалкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений фенілалкіл, необов'язково заміщений гетероарил, або необов'язково заміщений гетероаралкіл), - алкілен-NHSO_a-R^b (в якому R^b - це алкіл, галоалкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений фенілалкіл, необов'язково заміщений гетероарил, або необов'язково заміщений гетероаралкіл), або - (алкілен)ⁿ¹-CONR^dR^e (в якому n1 становить 0 або 1, R^d і R^e є незалежно, водень, алкіл, галоалкіл, гідроксиалкіл, алкоксиалкіл, аміноалкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений фенілалкіл, необов'язково заміщений гетероарил, або необов'язково заміщений гетероаралкіл, або необов'язково заміщений гетероаралкіл, або необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл, або R^d і R^e разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють необов'язково заміщений гетероциклоалкіл), в якому алкільний ланцюг в галоалкоксиалкілі, необов'язково заміщеному фенілоксиалкілі, необов'язково заміщеному гетероарилоксиалкілі або аміноалкілі необов'язково заміщений однією або двома фторпохідними. Переважно, замісниками є незалежно метокси, метил, етил, хлоро, трифторметил, фтор, 2-метоксиетокси, 2-(морфолін-4-іл)етокси, піридин-3-іл-метокси, 2-гідроксиетокси, 2-(N,N-диметиламіно)етокси, метоксиметил, феноксиметил, 2-морфоліно-4-ілетил, морфоліно-4-іл-метил, N,N-диметиламінометил, і-пропоксиметил або феноксиметил.

„Гетероциклоалкілалкіл” означає -(алкілен)-R радикал, в якому R являє собою гетероциклоалкільне кільце, як визначено вище, наприклад, фуранілметил, піперазинілметил, морфолінілетил, тощо.

„Гетероарил” означає одновалентний моноциклічний або біциклічний ароматичний радикал, що включає від 5 до 10 кільцевих атомів, де один або більше, краще один, два або три кільцевих атоми, є гетероатоми, обрані з N, O, або S, решта кільцевих атомів являють собою вуглець. Більш специфічно термін гетероарил включає, але не обмежений ними, піридил, піроліл, імідазоліл, тієніл, фураніл, індоліл, хіноліл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, бензоксазоліл, бензотіофеніл, бензтіазоліл, хінолініл, ізохінолініл, бензофураніл, бензопіраніл і тіазоліл, та їх похідні (які утворюються в тому випадку, якщо гетероциклоалкільне кільце заміщується замісниками, що перелічені вище);

або N-оксид чи його захищену похідну. Якщо не обумовлено щось інше, гетероарильне кільце необов'язково заміщене одним, двома або трьома замісниками, незалежно обраними з алкілу, алкокси, гало, галоалкілу, галоалкокси, аміно, алкіламіно, алкіламіно, гідрокси, гідроксиалкілу, гідроксиалкілокси, гідроксиалкоксиалкілу, алкоксиалкілоксиалкілу, необов'язково заміщеного фенілу, циклоалкілокси, циклоалкенілокси, необов'язково заміщеного фенілкарбоніламіно, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероарилокси, необов'язково заміщеного гетероаралкілокси, аміноалкілу, аміноалкокси, алкоксиалкілу, алкоксиалкілокси, метилендіокси, галоалкоксиалкілу, необов'язково заміщеного фенілалкілу, необов'язково заміщеного фенілокси, необов'язково заміщеного фенілалкілокси, необов'язково заміщеного фенілоксиалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилоксиалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілоксиалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілалкілокси, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілокси, - алкілен-S(O)_n-R^a (де n - це число від 0 до 2, а R^a - алкіл, гідроксиалкіл, галоалкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений фенілалкіл, необов'язково заміщений гетероарил, або необов'язково заміщений гетероаралкіл), - алкілен-NHSO₂-R^b (де R^b - алкіл, галоалкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений фенілалкіл, необов'язково заміщений гетероарил, або необов'язково заміщений гетероаралкіл), - алкілен-NHSO₂-R^b (де R^b - алкіл, галоалкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений фенілалкіл, необов'язково заміщений гетероарил, або необов'язково заміщений гетероаралкіл), або необов'язково заміщений гетероаралкіл, або необов'язково заміщений гетероциклоалкіл), - алкілен-NHCO-R^c (де R^c - алкіл, галоалкіл, гідроксил, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений фенілалкіл, необов'язково заміщений гетероарил, або необов'язково заміщений гетероаралкіл, або необов'язково заміщений гетероциклоалкіл), - (алкілен)ⁿ¹-CONR^dR^f (де n1 - 0 або 1, R^d - водень або алкіл, а R^f - водень, алкіл, гідроксиалкіл, алкоксиалкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений фенілалкіл, необов'язково заміщений гетероарил, або необов'язково заміщений гетероаралкіл, або необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл, або R^d і R^f разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений гетероциклоалкіл), - алкілен-NR^e-алкілен-CONR^cR^d (де R^c має значення, що визначено вище, а R^d і R^e є незалежно водень або алкіл), або карбоксиалкіламіноалкіл, в якому алкільний ланцюг в галоалкоксиалкілі, необов'язково заміщеному фенілоксиалкілі, необов'язково заміщеному гетероарилоксиалкілі або аміноалкілі необов'язково заміщений однією або двома фторпохідними сполуками. Переважно, замісники є незалежно метокси, метил, етил, хлоро, трифторметил, фтор, 2-метоксиетокси, 2-(морфолін-4-іл)етокси, піридин-3-ілметокси, 2-гідроксиетокси, 2-(N,N-диметиламіно)етокси, метоксиметил, феноксиметил, 2-морфоліно-4-ілетил, морфоліно-4-ілметил, N,N-диметиламіно-

метил, і-пропоксиметил або феноксиметил.

Якщо гетероарильне кільце двохвалентне, воно називається гетероарилеи у цьому винаході.

"Гетероариламіно" означає NHR радикал, в якому R - гетероарил, як визначено вище.

"Гетероаралкіл" означає -(алкілен)-R радикал, в якому R - гетероарил, як визначено вище.

"Гетероаралкеніл" означає -(алкенілен)-R радикал, в якому R - гетероарил, як визначено вище. "Метилендіокс" означає -O-CH₂-O-.

Даний винахід також включає проліки сполук за формулою (I). Термін "проліки" призначений для того, щоб представити ковалентно зв'язані носії, які здатні вивільняти активний інгредієнт за Формулою (1) при введенні проліків *савцеві*. Вивільнення активного інгредієнта відбувається *in vivo*. Проліки можуть бути виготовлені за допомогою методик, що відомі кожному з рівня техніки. Ці методики, як правило, модифікують прийнятну функціональну групу в даній сполуці. Однак, ці модифіковані функціональні групи відновлюються до вихідних функціональних груп шляхом загальновідомих маніпуляцій або *in vivo*. Проліки сполук за Формулою (I) включають сполуки, в яких гідрокси, аміно, карбоксильна або т.п. групи модифікуються. Приклади таких проліків включають, але не обмежені ними, естери (напр., похідні ацетатів, форміатів і бензоатів), карбамати (наприклад, N,N-диметиламінокарбоніл) гідрокси- або аміно- функціональних груп у сполуках за Формулою (I), аміді (напр., трифторацетиламіно, ацетиламіно і т.п.) тощо. Проліки сполук за Формулою (I) також знаходяться в межах даного винаходу. Даний винахід також включає похідні N-оксидів і захищених похідних сполук за Формулою (I). Наприклад, якщо сполуки за Формулою (I) містять атом азоту, здатний до окиснення, то атом азоту може бути перетворений в N-оксид за допомогою методів, добре відомих з рівня техніки. Якщо сполуки за Формулою (I) містять групи, такі як гідроксильна, карбоксильна, тіогрупа або будь-яка інша група, що містить атом(и) азоту, ці групи можуть бути захищені за допомогою прийятних захисних груп. Вичерпний перелік прийятних захисних груп можна знайти в T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. 1981, який включено тут у повному обсязі як посилання. Захищені похідні сполук за Формулою (I) можуть бути отримані за допомогою загальноприйятних в галузі методів.

"Фенілен" означає двохвалентний феніл радикал.

"Фармацевтично прийятна сіль" сполуки означає сіль, що є фармацевтично прийятна і має бажану фармакологічну активність основних сполук. Такі солі включають:

кислі адитивні солі, утворені неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота, тощо; або утворені органічними кислотами, такими як оцтова кислота, пропіонова кислота, гексанова кислота, циклопентанпропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, молочна кислота, малінова кислота, бурштинова кислота,

яблучна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, 3-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, корична кислота, мигдальна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, 1,2-етандисульфонова кислота, 2-гідроксиетансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, 4-хлорбензолсульфонова кислота, 2-нафталінсульфонова кислота, 4-толуолсульфонова кислота, камфорсульфонова кислота, глюкогептонова кислота, 4,4'-метилен-біс-(3-гідрокси-2-єн-1-карбонова кислота), 3-фенілпропіонова кислота, триметилоцтова кислота, трет-бутилоцтова кислота, лаурилсірчана кислота, глюконова кислота, глутамінова кислота, гідроксинафтоїна кислота, саліцилова кислота, стеаринова кислота, муконова кислота, і т.п.;

або солі, що утворюються, коли кислотний протон, який присутній у вихідній сполуці, заміщується або іоном металу, напр., іоном лужних металів, іоном лужноземельних металів, або іоном алюмінію; або органічною основою, такою як етаноламін, диетаноламін, триетаноламін, триметамін, N-метилглюкамін, тощо. Зрозумілим є те, що фармацевтично прийятні солі мають бути нетоксичними. Додаткову інформацію щодо фармацевтично прийятних солей можна знайти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, який включено тут у повному обсязі як посилання. Сполуки даного винаходу можуть мати асиметричні центри. Сполуки даного винаходу, які включають асиметрично заміщений атом, можуть бути виділені в оптично активній або рацемічній формах. Добре відомо з рівня техніки, як можна приготувати оптично активні форми, зокрема, шляхом зворотного розчинення матеріалів. Всі хіральні, діастереомерні, рацемічні форми знаходяться в межах цього винаходу, якщо особливі стерехімічні властивості або ізомерні форми окремо не зазначені.

Певні сполуки за формулою (I) можуть існувати як таутомери і/або геометричні ізомери. Всі можливі таутомери, цис і транс ізомери, окремо або їх суміші знаходяться в межах цього винаходу. Крім того, як тут використовується, термін алкіл включає всі можливі ізомерні форми вказаної алкільної групи, хоча тут розкрито лише кілька прикладів. Крім того, коли заміщуються циклічні групи, такі як арил, гетероарил, гетероциклоалкіл, вони включають всі можливі позиційні ізомери, хоча тут розкрито лише кілька прикладів. Крім того, всі поліморфні форми і гідрати сполук за Формулою (I) знаходяться в межах цього винаходу. Термін "нароб'язково заміщений феніл" означає фенільне кільце, необов'язково заміщене одним, двома або трьома замісниками, незалежно обраними з алкілу, гало, алкокси, алкілтію, галоалкілу, галоалкокси, гетероарилу (який є необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно обраними з алкілу, гало, гідрокси, алкокси, карбокси, аміно, алкіламіно або діалкіламіно), гетероциклоалкілу (який є необов'язково заміщений одним або двома

замісниками, незалежно обраними з алкілу, гало, гідрокси, алкокси, карбокси, аміно, алкіламіно або диалкіламіно), аміно, алкіламіно, диалкіламіно, гідрокси, ціано, нітро, метилендіокси, амінокарбонілу, ациламіно, гідроксиалкілу, алкоксикарбонілу, аміноалкілу або карбокси або неонов'язково заміщений п'ятьма атомами фтору.

"Неонов'язково заміщений фенілокси або фенокси" означає -OR радикал, в якому R є неонов'язково заміщений феніл, як визначено вище, наприклад, фенокси, хлорофенокси, тощо.

"Неонов'язково заміщений фенілкарбоніламіно" означає -NHCOR радикал, в якому R є неонов'язково заміщений феніл, як визначено вище, напр., бензоїламіно, тощо.

"Неонов'язково заміщений фенілакіл" означає -(алкілен)-R радикал, в якому R є неонов'язково заміщений феніл, як визначено вище, наприклад, бензил, фенілетил, тощо.

"Неонов'язково заміщений фенілакілокси" означає -OR радикал, в якому R є неонов'язково заміщений фенілакіл, як визначено вище, наприклад, бензилокси, фенілетилокси, тощо.

"Неонов'язково заміщений фенілакілтіо" означає -S-(алкілен)-R радикал, в якому R є неонов'язково заміщений феніл, як визначено вище, напр. бензилтіо, фенілетилтіо, тощо.

"Неонов'язково заміщений фенілакілсульфоніл" означає -SO₂-(алкілен)-R радикал, в якому R є неонов'язково заміщений феніл, як визначено вище, наприклад, бензилсульфоніл, фенілетилсульфоніл, тощо.

"Неонов'язково заміщений фенілакіленіл" означає -(алкіленіл)-R радикал, в якому R є неонов'язково заміщений, як визначено вище, напр., фенілетеніл, фенілпропеніл, тощо.

"Неонов'язково заміщений феноксиалкіл" означає -(алкілен)-OR радикал, в якому R є неонов'язково заміщений феніл, як визначено вище, напр., феноксиметил, феноксиетил, тощо.

"Неонов'язково заміщений гетероарил" означає одновалентний моноциклічний або біциклічний ароматичний радикал, що включає від 5 до кільцевих 10 атомів, з яких один або більше, краще один, два, або три атоми в кільці є гетероатоми, обрані з N, O, або S, решта атомів в кільці - це вуглець, що неонов'язково заміщений одним, двома, або трьома замісниками, незалежно обраними з алкілу, гало, алкокси, галоалкілу, галоалкокси, аміно, алкіламіно, диалкіламіно, гідрокси, ціано, нітро, амінокарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксикарбонілу, аміноалкілу, неонов'язково заміщеного фенілу, неонов'язково заміщеного фенокси, карбокси або гетероарилу, який неонов'язково заміщений алкілом, гало, гідрокси, алкокси, карбокси, аміно, алкіламіно або диалкіламіно, гетероциклоалкілу, неонов'язково заміщеного одним або двома замісниками, незалежно обраними з алкілу, гало, гідрокси, алкокси, аміно, алкіламіно або диалкіламіно, гетероциклоалкілалкілу, неонов'язково заміщеного одним або двома замісниками, незалежно обраними з алкілу, гало, гідрокси, алкокси, аміно, алкіламіно або диалкіламіно, або неонов'язково заміщеного одним

або двома замісниками, незалежно обраними з алкілу, гало, гідрокси, алкокси, аміно, алкіламіно або диалкіламіно. Точніше, термін "неонов'язково заміщений гетероарил" включає, але не обмежений ними, піридил, піроліл, імідазоліл, тіеніл, фураніл, індоліл, хіноліл, піразиніл, примідиніл, піридазиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, бензоксазоліл, хінолініл, ізохінолініл, бензопіраніл, і тiazоліл, та їх похідні (утвореними, якщо гетероарильне кільце заміщується замісником, переліченим вище); або N-оксид чи його захищені похідні.

"Неонов'язково заміщений гетероарилокси" означає -OR радикал, в якому R є неонов'язково заміщений гетероарил, як визначено вище, напр., фуранілокси, піридинілокси, тощо.

"Неонов'язково заміщений гетероаралкілокси" означає -OR радикал, в якому R є неонов'язково заміщене гетероаралкільне кільце, як визначено нижче.

"Неонов'язково заміщений гетероарилоксиалкіл" означає -(алкілен)-OR радикал, в якому R є неонов'язково заміщене гетероарильне кільце, як визначено вище.

"Неонов'язково заміщений гетероаралкіл" означає -(алкілен)-R радикал, в якому R є неонов'язково заміщене гетероарильне кільце, як визначено вище.

"Неонов'язково заміщений гетероциклоалкіл" означає насичену або ненасичену одновалентну циклічну групу, яка включає від 3 до 8 кільцевих атомів, серед яких один або два кільцевих атоми - гетероатоми, обрані з N, O, або S(O)_n, де n є ціле число від 0 до 2, а решта кільцевих атомів є C. Один або два атоми вуглецю в кільці можуть неонов'язково бути заміщені -CO- групою. Точніше, термін "гетероциклоалкіл" включає, але не обмежений ними, піролідино, піперидино, морфоліно, піперазино, тетрагідропіраніл і тіоморфоліно, та їх похідні (що утворюються, якщо гетероциклоалкільне кільце заміщується замісником, переліченим нижче); або N-оксид або його захищену похідну. Гетероциклоалкіл неонов'язково зливається з арилом і неонов'язково заміщений одним, двома, або трьома замісниками, незалежно обраними з алкілу, циклоалкілу, гало, алкокси, галоалкілу, галоалкокси, аміно, алкіламіно, диалкіламіно, гідрокси, ціано, нітро, неонов'язково заміщеного фенілакілу, неонов'язково заміщеного гетероаралкілу, амінокарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксикарбонілу, аміноалкілу або карбокси, тощо.

"Неонов'язково заміщений гетероциклоалкілокси" означає -OR радикал, в якому R є неонов'язково заміщене гетероциклоалкільне кільце, як визначено вище.

"Неонов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл" означає -(алкілен)-R радикал, в якому R є неонов'язково заміщене гетероциклоалкільне кільце, як визначено вище.

"Неонов'язково заміщений гетероциклоалкілалкілокси" означає -(алкілен)-OR

радикал, в якому R є необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, як визначено вище, напр., піперидинілоксиметил, піролідинілоксиетил, тощо.

"Опціонально" або "необов'язково" означає, що пізніше описана подія або обставина могла відбутись або ні, і що опис включає випадки, коли подія або обставина мають місце, а також випадки, коли це не відбувається. Наприклад, "гетероциклоалкільна група, необов'язково одно- або двозаміщена алкільною групою" означає, що алкіл може бути присутній, але потреби в цьому немає, і опис включає ситуації, в яких гетероциклоалкільна група є одно- або двозаміщена алкільною групою, а також ситуації, в яких гетероциклоалкільна група не заміщена алкілом. "Фармацевтично прийнятний носій або наповнювач" означає носій або наповнювач, що є корисним при виготовленні фармацевтичної композиції, і який, як правило, є безпечним, нетоксичним, проти якого немає ні біологічних, а також жодних інших пересторог, і включає носій або наповнювач, що є прийнятним для використання у ветеринари, а також для фармацевтичного використання щодо людини.

"Фармацевтично прийнятний носій/наповнювач", як використовується в цьому детальному описі винаходу і формулі винаходу, включає як один, так і більше одного такого наповнювача.

"Лікування" або "курс лікування" хвороби включає:

(1) Запобігання хворобі, тобто запобігання розвитку клінічних симптомів хвороби у ссавця, щодо якого існує можливість захворіти або бути схильним до хвороби, однак він ще не потерпає від цієї хвороби і не виявляє її симптомів;

(2) Уповільнення розвитку хвороби, тобто, зупинення або зменшення розвитку хвороби або її клінічних симптомів; або

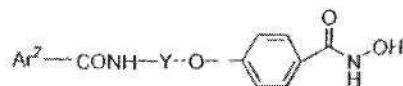
(3) ослаблення хвороби, тобто, зумовлення зворотного розвитку хвороби або її клінічних симптомів.

Термін "терапія раку" або "лікування раку" стосується введення лікарського засобу ссавцю, що уражений раком, і передбачає дію, що полегшує стан, зумовлений раком, за рахунок знищення ракових клітин, однак також цей термін включає дію, що призводить до затримки росту і/або метастазів ракової пухлини.

"Терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки за Формулою (I), яка при введенні ссавцю для лікування хвороби, є достатньою для того, щоб забезпечити таке лікування цієї хвороби. "Терапевтично ефективна кількість" буде варіювати залежно від сполуки, хвороби, ступеню її тяжкості, віку, ваги і т.п. ссавця, щодо якого було застосовано лікування.

Репрезентативні сполуки за Формулою (I) розкрито нижче в Таблицях I-IV.

Сполуки за Формулою (I), де R¹ і R³ являють собою водень, Ar¹ - феніл, а Ar² і Y -, як визначено нижче в Таблиці I:



Таблиця I

Сполука #	Ar ²	Y
1	феніл	-CH ₂ -CH ₂ -
2	транс феніл-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
3	транс фенілциклопропіл	-CH ₂ -CH ₂ -
4	транс 4-МеО-феніл-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
5	2-фенілетил	-CH ₂ -CH ₂ -
6	1H-індол-3-ілметил	-CH ₂ -CH ₂ -
7	тіофен-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
8	піридин-3-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
9	4-біфеніл	-CH ₂ -CH ₂ -
10	3-біфеніл	-CH ₂ -CH ₂ -
11	5-фенілітіофен-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
12	тіофен-2-ілметил	-CH ₂ -CH ₂ -
13	нафт-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
14	хінолін-6-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
15	4-фенілітіазол-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
16	4-tert-бутилфеніл	-CH ₂ -CH ₂ -
17	транс піридин-3-іл-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
18	4-пірол-1-ілфеніл	-CH ₂ -CH ₂ -
19	4-(циклогексен-3-окси)-феніл	-CH ₂ -CH ₂ -
20	бензтіазол-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
21	бензоксазол-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
22	октагідроізохінолін-2-ілметил	-CH ₂ -CH ₂ -
23	4-піридин-4-іл-піперазин-1-ілметил	-CH ₂ -CH ₂ -
24	фуран-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -

25	4-(піридин-3-іл)-феніл	-CH ₂ -CH ₂ -
26	4-(піридин-2-іл)-феніл	-CH ₂ -CH ₂ -
27	1H-бензімідазол-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
28	1H-пірол-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
29	4-(бензоїламіно)-феніл	CH ₂ -CH ₂ -
30	4-(піридин-4-іл)-	CH ₂ -CH ₂ -
31	адамantan-1-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
32	2,4-дифторофеніл	-CH ₂ -CH ₂ -
33	транс 3,4-метилендіоксифеніл-CH=CH-	CH ₂ -CH ₂ -
34	3,4-метилендіоксифеніл	-CH ₂ -CH ₂ -

Продовження таблиці I

Сполука #	Ar ²	Y
35	3,4-диметоксифеніл	-CH ₂ -CH ₂ -
36	3,5-диметоксифеніл	-CH ₂ -CH ₂ -
37	3,4-дифторофеніл	-CH ₂ -CH ₂ -
38	2,5-диметилфеніл	-CH ₂ -CH ₂ -
39	2,3-дихлорфеніл	-CH ₂ -CH ₂ -
40	2,3-диметилфеніл	-CH ₂ -CH ₂ -
41	4-хлор-2-метоксифеніл	-CH ₂ -CH ₂ -
42	3-етоксифеніл	-CH ₂ -CH ₂ -
43	4-метокси-2-метилфеніл	-CH ₂ -CH ₂ -
44	3-фторо-4-метоксифеніл	-CH ₂ -CH ₂ -
45	2-(тіофен-2-ілметокси)феніл	-CH ₂ -CH ₂ -
46	3-(тіофен-2-ілметокси)-феніл	-CH ₂ -CH ₂ -
47	2-фенілфеніл	-CH ₂ -CH ₂ -
48	1H-індол-5-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
49	1H-індол-3-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
50	хінолін-3-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
51	хінолін-8-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
52	1H-індазол-3-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
53	1H-бензотріазол-5-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
54	ізохінолін-1-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
55	ізохінолін-3-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
56	хіноксалін-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
57	нафт-1-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
58	хінолін-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
59	2-пірол-1-іл-феніл	-CH ₂ -CH ₂ -
60	4-фторонафт-1-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
61	1H-бензімідазол-5-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
62	1-метил-індол-3-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
63	4-МеО-хінолін-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
64	3-МеО-нафт-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
65	2-МеО-нафт-1-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
66	хінолін-4-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
67	транс-феніл-CH=C(CH ₃)-	-CH ₂ -CH ₂ -
68	2-N,N-диметиламінометилбензофуран-5-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
69	індолін-1-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
70	1,2,3,4-тетрагідрохінолін-1-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
71	транс 5-гідроксибензофуран-2-іл -C(CH ₃)=CH-	-(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
72	транс 5-(1-циклопропілпіперидин-4-ілокси)бензофуран-2-іл -C(CH ₃)=CH-	-(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
73	бензофуран-2-іл	-(S)-CH(2-фенілетил)-
74	5-(1-циклопропілпіперидин-4-ілокси)бензофуран-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
75	5-(1-циклопропілпіперидин-4-ілокси)бензофуран-2-іл	-(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
76	5-(1-циклопропілпіперидин-4-ілокси)бензофуран-2-іл	-(R)-CH ₂ -CH(CH ₃)-
77	5-[1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-ілокси]бензофуран-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
78	бензофуран-2-іл	-(R)-CH(бензил-SO ₂ -метил)-CH ₂ -
79	бензофуран-2-іл	-(R)-CH(бензил-S-метил)-CH ₂ -
80	транс 5-метоксибензофуран-2-іл-C(CH ₃)=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
81	1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
82	ізоіндолін-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
83	морфолін-4-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
84	4-бензил-піперазин-1-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
85	(R)-3-НО-піролідин-1-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
86	піперидин-1-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
87	6-CH ₃ -1,2,3,4-тетрагідрохінолін-1-іл	-CH ₂ -CH ₂ -

Продовження таблиці I

Сполука #	Ar ²	Y
88	2-CH ₃ -індолін-1-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
89	6-F-2-CH ₃ -1,2,3,4-тетрагідрохінолін-1-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
90	ізоіндолін-1-іл	-(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
91	транс феніл-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
92	транс 4-CH ₃ O-феніл-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
93	4-фенілтіазол-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
94	транс феніл-CH=CH-	-(S)-CH(метил)-CH ₂ -
95	транс феніл-CH=CH-	-(R)-CH(метил)-CH ₂ -
96	транс феніл-CH=CH-	-(S)-CH(1-бутил)-CH ₂ -
97	транс феніл-CH=CH-	-(S)-CH(циклогексил-метил)-CH ₂ -
98	транс феніл-CH=CH-	-(S)-CH(i-пропіл)-CH ₂ -
99	транс феніл-CH=CH-	-(S)-CH(бензил)-CH ₂ -
100	транс феніл-CH=CH-	-(R)-CH(бензил)-CH ₂ -
101	транс феніл-CH=CH-	-(R)-CH(i-бутил)-CH ₂ -
102	транс феніл-CH=CH-	-(R)-CH(1-пропіл)-CH ₂ -
103	транс феніл-CH=CH-	-(RS)-CH(n-бензил)-CH ₂ -
104	транс феніл-CH=CH-	-(RS)-CH(4-Cl-бензил)-CH ₂ -
105	транс феніл-CH=CH-	-(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
106	транс феніл-CH=CH-	-(R)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
107	транс феніл-CH=CH-	-(S)-CH(2-MeS-етил)-CH ₂ -
108	транс феніл-CH=CH-	-(R)-CH(2-MeS-етил)-CH ₂ -
109	транс феніл-CH=CH-	-(S)-CH(феніл)-CH ₂ -
110	транс феніл-CH=CH-	-(R)-CH(феніл)-CH ₂ -
111	транс феніл-CH=CH-	-(S)-CH(2-MeSO ₂ -етил)-CH ₂ -
112	транс феніл-CH=CH-	-(R)-CH(2-MeSO ₂ -етил)-CH ₂ -
113	транс феніл-CH=CH-	-(R)-CH(бензил-SO ₂ -метил)-CH ₂ -
114	тіофен-2-іл	-(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
115	4-біфеніл	-(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
116	нафт-2-іл	-(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
117	транс феніл-CH=CH-	-(R)-CH(бензил-S-метил)-CH ₂ -
118	феніл	-(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
119	бензил	-(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
120	2-фенілетил	-(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
121	транс феніл-CH=CH-	-(S)-CH(гідрокси-метил)-CH ₂ -
122	4-фенілтіазол-2-іл	-(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
123	транс 4-CH ₃ O-феніл-CH=CH-	-(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
124	2-N,N-диметиламінометил-бензофуран-5-іл-	-(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
125	транс феніл-CH=CH-	-(R)-CH ₂ -CH(CH ₃)-
126	транс феніл-CH=CH-	-(S)-CH ₂ -CH(CH ₃)-
127	4-фенілтіазол-2-іл	-(R)-CH ₂ -CH(CH ₃)-
128	4-фенілтіазол-2-іл	-(S)-CH ₂ -CH(CH ₃)-
129	4-біфеніл	-(R)-CH ₂ -CH(CH ₃)-
130	транс 4-CH ₃ O-феніл-CH=CH-	-(R)-CH ₂ -CH(CH ₃)-
131	4-(2-піридин-4-ілтіазол-5-іл)феніл	-CH ₂ -CH ₂ -
132	7-хлоро-4-метилбензофуран-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
133	4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)тіазол-5-іл]-феніл	-CH ₂ -CH ₂ -
134	4-(2-піридин-4-іламінотіазол-5-іл)феніл	-CH ₂ -CH ₂ -
135	4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл	-CH ₂ -CH ₂ -
136	4-(4-гідроксипіридин-1-іл)феніл	-CH ₂ -CH ₂ -

Продовження таблиці I

Сполука #	Ar ²	Y
137	4-(4-морфолін-4-ілметилтіазол-2-іл)феніл	-CH ₂ -CH ₂ -
138	7-фтоо-4-метилбензофуран-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
139	7-фтор-4-(2-метоксиетоксиметил)-бензофуран-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
140	4-гідроксифінолін-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
141	7-фтор-4-феноксиметилбензофуран-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
143	4-[2-(4-метилпіперазин-1-ілметил)тіазол-5-іл]феніл	-CH ₂ -CH ₂ -
144	піридин-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
145	3-гідроксипіридин-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
146	6-гідроксипіридин-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
147	6-(4-нітрофенокси)піридин-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
148	4-(2-метоксиетокси)хінолін-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
149	4-(2-диметиламіноетокси)хінолін-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
150	6-бромопіридин-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
151	5-бромопіридин-3-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
152	4-метоксифінолін-2-іл	-(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
153	1-метоксинафт-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
154	4-метоксифінолін-2-іл	-(R)-CH ₂ -CH(CH ₃)-
155	5-фенілпіридин-3-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
156	6-бензилоксипіридин-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
157	6-(2-метилпропілокси)піридин-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
158	6-(2-фенілетилокси)піридин-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
159	4-(3,3,3-трифторпропілокси)хінолін-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
160	4-(3,3,3-трифторпропілокси)хінолін-2-іл	-(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
161	4-(3,3,3-трифторпропілокси)хінолін-2-іл	-(R)-CH ₂ -CH(CH ₃)-
162	транс 3-гідроксифеніл-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
163	транс 4-гідроксифеніл-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
164	3'-(2-гідроксиетил)біфен-4-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
165	3'-(2-гідроксиетил)біфен-3-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
166	2'-(2-гідроксиетил)біфен-4-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
167	транс бензофуран-2-іл-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
168	2'-(2-гідроксиетил)біфен-3-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
169	5-тіофен-3-ілпіридин-3-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
170	6-(4-ацетиламінофенокси)піридин-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
171	6-(4-амінофенокси)піридин-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
172	транс 2-метоксифеніл-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
173	транс 3-метоксифеніл-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
174	5-(4-диметиламінофеніл)піридин-3-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
175	транс 5-бромотіофен-2-іл-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
176	транс фуран-3-іл-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
177	транс тіофен-3-іл-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
178	транс тіофен-2-іл-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
179	транс 3-толil-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
180	транс 4-толil-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
181	транс бензофуран-2-іл -C(CH ₃)=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
182	цис бензофуран-2-іл -C(CH ₃)=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
183	транс 4-диметиламінофеніл-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
184	транс індол-3-іл-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
185	транс 2-толil-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
186	транс 2-гідроксифеніл-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
187	транс 7-метоксибензофуран-2-іл-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
188	транс 7-метоксибензофуран-2-іл -C(CH ₃)=CH-	-(R)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
189	транс 5-метоксибензофуран-2-іл -C(CH ₃)=CH-	-(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
190	транс фуран-2-іл-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
191	4-[4-(2-морфолін-4-ілетил)тіазол-2-іл]феніл	-CH ₂ -CH ₂ -

і названі як:

N-гідрокси-4-(2-1 бензолкарбоніламіно-

етокси)бензамід;

N-гідрокси-4-(2-транс-

метилдіоксифенілкарбоніламіно)етокси]бензамі
Д;
N-гідрокси-4-[2-(3,4-
диметоксифенілкарбоніламіно)етокси]бензамід,
N-гідрокси-4-[2-(3,5-
диметоксифенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(3,4-
дифторфенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(2,5-диметил феніл
карбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(2,3-
дихлорфенткарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(2,3-
диметилфенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(4-хлоро-2-
метоксифенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(3-
етоксифенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(4-метокси-2-
метилфенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(3-фтор-4-
метоксифенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(2-тіофен-2-
ілметоксифенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(3-тіофен-2-
ілметоксифенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(біфен-2-
ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(1Н-індол-5-
ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(1Н-індол-3-
ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(хінолін-3-
ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(хінолін-8-
ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(1Н-індазол-3-
ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(1Н-бензотріазол-5-
ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(ізохінолін-1-
ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(ізохінолін-3-
ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(хіноксалін-2-
ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(нафт-1-
ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(хінолін-2-
ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(2-пірол-1-
ілфенілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(4-фторонафт-1-
ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(1Н-бензімідазол-5-
ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(1-метиліндол-3-
ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(4-метоксихінолін-2-
ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(3-метоксинафт-2-
ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(2-метоксинафт-1-
ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
N-гідрокси-4-[2-(хінолін-4-

ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(транс-2-метилциннамоїламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(2-N,N-диметиламінометилбензофуран-5-ілкарбоніламіно)етокси]-бензамід;
 N-гідрокси-4-(2-індолін-1-ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-1-ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2S-(транс-3-(5-гідроксибензофуран-2-іл)бут-2-еноїламіно)бутокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2S-(транс-3-(5-(1-циклопропілпіперидин-4-ілокси)бензофуран-2-іл)бут-2-еноїл-аміно)бутокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2S-(бензофуран-2-ілкарбоніламіно)-4-фенілбутокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[5-(1-циклопропілпіперидин-4-ілокси)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2S-[5-(1-циклопропілпіперидин-4-ілокси)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-бутокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[5-(1-циклопропілпіперидин-4-ілокси)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-1R-метилетокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[5-(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-ілокси)бензофуран-2-ілкарбоніл-аміно]-етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2R-(бензофуран-2-ілкарбоніламіно)-3-бензилсульфонілпропокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2R-(бензофуран-2-ілкарбоніламіно)-3-бензилтіопропокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(транс-3-(5-метоксибензофуран-2-іл)бут-2-еноїлкарбоніламіно)-етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(ізоіндолін-2-ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(морфолін-4-ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(4-бензилпіперазин-1-ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(3(R)-гідроксипіролідін-1-ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(піперидин-1-ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(6-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-1-ілкарбоніламіно)етокси]-бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(2-метиліндолін-1-ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(6-фтор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-1-ілкарбоніламіно)-етокси]-бензамід;
 N-гідрокси-4-[2S-(ізоіндолін-1-ілкарбоніламіно)бутокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[3-(транс-циннамоїламіно)пропокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[3-(транс-4-метоксициннамоїламіно)пропокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[3-(4-феніліазол-2-

ілкарбоніламіно)пропокси]бензамід,
 N-гідрокси-4-[2S-(транс-циннамоїламіно)пропокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2R-(транс-циннамоїламіно)пропокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2S-(транс-циннамоїламіно)-4-метилпентокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2S-(транс-циннамоїламіно)-3-циклогексилпропокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2S-(транс-циннамоїламіно)-3-метилбутокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2R-(транс-циннамоїламіно)-3-фенілпропокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2R-(транс-циннамоїламіно)-3-фенілпропокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2R-(транс-циннамоїламіно)-4-метилпентокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2R5-(транс-циннамоїламіно)-3-метилбутокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2RS-(транс-циннамоїламіно)гексилокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2RS-(транс-циннамоїламіно)-3-(4-хлорофеніл)пропокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2S-(транс-циннамоїламіно)бутокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2R-(7-транс-циннамоїламіно)бутокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2S-(транс-циннамоїламіно)-4-метилтіобутокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2R-(транс-циннамоїламіно)-4-метилтіобутокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2S-(транс-циннамоїламіно)-2-фенілетокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2R-(транс-циннамоїламіно)-2-фенілетокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2S-(транс-циннамоїламіно)-4-метилсульфонілбутокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2R-(транс-циннамоїламіно)-4-метилсульфонілбутокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2R-(транс-циннамоїламіно)-3-бензилсульфонілпропокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2S-(тіофен-2-ілкарбоніламіно)бутокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2S-(біфен-4-ілкарбоніламіно)бутокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2S-(нафт-2-ілкарбоніламіно)бутокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2R-(транс-циннамоїламіно)-3-бензилтіопропокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2S-(бензенкарбоніламіно)бутокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2S-(бензилкарбоніламіно)бутокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2S-(2-фенілетилкарбоніламіно)бутокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2S-(транс-циннамоїламіно)-3-гідроксипропокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2S-(4-феніліазол-2-ілкарбоніламіно)бутокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2S-(транс-4-метоксициннамоїламіно)бутокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2S-(2-N,N-диметиламінометилбензофуран-5-ілкарбоніламіно)бутокси]-бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(транс-циннамоїламіно)-1R-

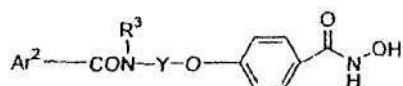
метилетокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(транс-циннамоїламіно)-1S-метилетокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(4-фенілтіазол-2-ілкарбоніламіно)-1R-метилетокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(4-фенілтіазол-2-ілкарбоніламіно)-1S-метилетокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(біфен-4-ілкарбоніламіно)-1R-метилетокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(транс-4-метоксициннамоїламіно)-1R-метилетокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[4-(2-піридин-2-ілтіазол-5-іл)фенілкарбоніламіно]етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(7-хлоро-4-метилбензофуран-2-ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[4-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)тіазол-5-іл)фенілкарбоніламіно]-етокси]-бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[4-(2-піридин-4-іламініотіазол-5-іл)фенілкарбоніламіно]етокси]-бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)фенілкарбоніламіно]етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[4-(4-гідроксипіридин-1-іл)фенілкарбоніламіно]етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[4-(4-морфолін-4-ілметилтіазол-5-іл)фенілкарбоніламіно]етокси]-бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(7-фтор-4-метилбензофуран-2-ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[7-фтор-4-(2-метоксиетоксиметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно)-етокси] бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(4-гідроксихінолін-2-ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(7-фтор-4-феноксиметилбензофуран-2-ілкарбоніламіно)етокси]-бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[4-(2-(4-метилпіперазин-1-ілметил)тіазол-5-іл)фенілкарбоніл-аміно]-етокси] бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(піридин-2-ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(3-гідроксипіридин-2-ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(6-гідроксипіридин-2-ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[6-(4-нітрофенокси)піридин-2-ілкарбоніламіно]етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[4-(2-метоксиетокси)хінолін-2-ткарбон1 лам!но]етокси]бензам1д;
 N-гідрокси-4-[2-[4-(2-N,N-диметиламіноетокси)хінолін-2-ілкарбоніламіно]етокси]-бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(6-бромопіридин-2-ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(5-бромопіридин-3-ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2S-(4-метоксихінолін-2-ілкарбоніламіно)бутокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(1-метоксинафт-2-ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(4-метоксихінолін-2-ілкарбоніламіно)-1R-метилетокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(5-фенілпіридин-3-

ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(6-бензилоксипіридин-2-ілкарбоніламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[6-(2-метилпропілокси)піридин-2-ілкарбоніламіно]етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[6-(2-фенілетилокси)піридин-2-ілкарбоніламіно]етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[4-(3,3,3-трифторпроптокси)хінолін-2-ілкарбоніламіно]етокси]-бензамід;
 N-гідрокси-4-[2S-[4-(3,3,3-трифторпропілокси)хінолін-2-ілкарбоніламіно]бутокси]-бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[4-(3,3,3-трифторпропілокси)хінолін-2-ілкарбоніламіно]-1R-метил-етокси] бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(транс-3-гідроксициннамоїламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(транс-4-гідроксициннамоїламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[3'-(2-гідроксиетил)біфен-4-ілкарбоніламіно]етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[3'-(2-гідроксиетил)біфен-3-ілкарбоніламіно]етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[2'-(2-гідроксиетил)біфен-4-ілкарбоніламіно]етокси] бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(транс-2-бензофуран-2-ілакрилоїламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[2'-(2-гідроксиетил)біфен-3-ілкарбоніламіно]етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[5-(тіофен-3-іл)піридин-3-ілкарбоніламіно]етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[6-(4-ацетиламінофенокси)піридин-2-ілкарбоніламіно]етокси]-бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[6-(4-амінофенокси)піридин-2-ілкарбоніламіно]етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(транс-2-метоксициннамоїламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(транс-3-метоксициннамоїламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[5-(4-диметиламінофеніл)піридин-3-ілкарбоніламіно]етокси]-бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[транс-3-(5-бромотіофен-2-іл)акрилотаміно]етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(транс-3-фуран-3-ілакрилоїламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(транс-3-тіофен-3-ілакрилоїламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(транс-тіофен-2-ілакрилоїламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[транс-3-метилциннамоїламіно]етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[транс-4-метилциннамоїламіно]етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[транс-3-(бензофуран-2-іл)бут-2-еноїламіно]етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[цис-3-(бензофуран-2-іл)бут-2-еноїламіно]етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(транс-4-диметиламіноциннамоїламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(транс-3-індол-3-ілакрилоїламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[транс-2-

метилциннамоїламіно}етокси}бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(транс-2-гідроксициннамоїламіно)етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-[транс-3-(7-метоксибензофуран-2-іл)акрилоїламіно]етокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-(2R-транс-3-(7-метоксибензофуран-2-іл)акрилоїламіно)бутокси}бензамід;
 N-гідрокси-4-{2S-[транс-3-(5-

метоксибензофуран-2-іл)бут-2-еноїламіно}бутокси}бензамід;
 N-гідрокси-4-[2-(транс-3-фуран-2-ілакрилоїламіно)етокси]бензамід; і
 N-гідрокси-4-{2-[4-(4-(2-морфолін-4-ілетил)тіазол-2-іл)фенілкарбоніламіно]етокси}-бензамід.

Сполуки за Формулою (1), де R¹ є водень, Ar¹ є феніл, а R³, Ar² і Y являють собою сполуки, наведені нижче в Таблиці II:



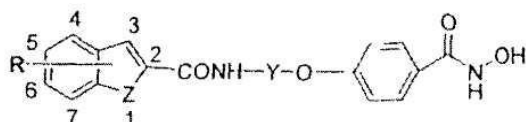
Таблиця 2

Сполука #	R ³	Ar ²	Y
1	2-НО-етил	транс феніл-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
2	феніл	транс феніл-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
3	CH ₃	транс феніл-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
4	i-пропіл	бензотіофен-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
5	i-пропіл	транс феніл-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
6	CH ₃	транс феніл-CH=CH~	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -

I названі як:
 N-гідрокси-4-(2-N-транс-циннамоїл-N-гідроксиетиламіноетокси)бензамід;
 N-гідрокси-4-(2-N-транс-циннамоїл-N-феніламіноетокси)бензамід;
 N-гідрокси-4-(2-N-транс-циннамоїл-N-метиламіноетокси)бензамід;
 N-гідрокси-4-(2-N-бензотіофен-2-іл-N-

ізопропіламіноетокси)бензамід;
 N-гідрокси-4-(2-N-транс-циннамоїл-N-ізопропіламіноетокси)бензамід; і
 N-гідрокси-4-(3-N-транс-циннамоїл-N-метиламінопропокси)бензамід.

Сполуки за Формулою (I), де R¹ і R³ є водень, Ar¹ є феніл, Ar² і Y являють собою сполуки, наведені нижче в Таблиці III:



Таблиця 3

Сполуки #	Z	R	Y
1	S	H	-CH ₂ -CH ₂ -
2	O	H	-CH ₂ -CH ₂ -
3	NH	H	-CH ₂ -CH ₂ -
4	NMe	H	-CH ₂ -CH ₂ -
5	S	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
6	O	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
7	S	H	-(S)-CH(i-пропіл)-CH ₂ -
8	S	H	-(S)-CH(етил)-CH ₂ -
9	S	H	-(S)-CH(метил)-CH ₂ -
10	S	H	-(R)-CH(метил)-CH ₂ -
11	O	H	-(S)-CH(етил)-CH ₂ -
12	S	H	-C(R)-CH ₂ -CH(CH ₃)-
13	S	H	-(S)-CH ₂ -CH(CH ₃)-
14	O	H	-(R)-CH ₂ -CH(CH ₃)-
15	S	6-метокси	-CH ₂ -CH ₂ -
16	S	5-метил	-CH ₂ -CH ₂ -
17	S	3-хлоро	-CH ₂ -CH ₂ -

Продовження таблиці 3

Сполуки #	Z	R	Y
18	O	5-метил	-CH ₂ -CH ₂ -
19	O	6-метил	-CH ₂ -CH ₂ -
20	S	4-CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -
21	S	5-фторо	-CH ₂ -CH ₂ -
22	S	5-метокси	-CH ₂ -CH ₂ -
23	O	5-хлоро	-CH ₂ -CH ₂ -
24	O	7-метокси	-CH ₂ -CH ₂ -
25	O	5-метокси	-CH ₂ -CH ₂ -
26	O	5-(2-метоксиетокси)-	-CH ₂ -CH ₂ -
27	O	5-(2-морфолін-4-ілетокси)-	-CH ₂ -CH ₂ -
28	O	5-піридин-3-ілметокси	-CH ₂ -CH ₂ -
29	O	3-метил	-CH ₂ -CH ₂ -
30	S	3 метил	-CH ₂ -CH ₂ -
31	O	5-(2-гідроксиетокси)-	-CH ₂ -CH ₂ -
32	O	5-(2-N,N-диметиламіноетокси)-	-CH ₂ -CH ₂ -
33	O	6-CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	-CH ₂ -CH ₂ -
34	O	6-(2-морфолін-4-ілетокси)-	-CH ₂ -CH ₂ -
35	O	6-піридин-3-ілметокси-	-CH ₂ -CH ₂ -
36	O	3-етил	-CH ₂ -CH ₂ -
37	NH	5-фторо	-CH ₂ -CH ₂ -
38	NH	5-метокси	-CH ₂ -CH ₂ -
39	O	3-CH ₃ OCH ₂	-CH ₂ -CH ₂ -
40	O	3-феноксиметил	-CH ₂ -CH ₂ -
41	NH	5,6-диметокси	-CH ₂ -CH ₂ -
42	O	3-морфоліно-4-ілметил	-CH ₂ -CH ₂ -
43	O	3-N,N-диметиламінометил	-CH ₂ -CH ₂ -
44	O	3-і-пропоксиметил	-CH ₂ -CH ₂ -
45	O	7-фенокси метил	-CH ₂ -CH ₂ -
46	O	7-CH ₃ OCH ₂	-CH ₂ -CH ₂ -
47	O	7-морфоліно-4-ілметил	-CH ₂ -CH ₂ -
48	O	7-N,N-диметиламінометил	-CH ₂ -CH ₂ -
49	S	5-метил	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
50	S	6-метокси	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
51	O	7-CH ₃ OCH ₂	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
52	O	7-феноксиметил	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
53	O	5-CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	-(R)-CH ₂ -CH(CH ₃)-
54	O	H	(R)-CH(CH ₃ S-метил)-CH ₂ -
55	O	H	(R)-CH(CH ₃ SO ₂ -метил)-CH ₂ -
56	O	3-(2-фенілетил)-	-CH ₂ -CH ₂ -
57	O	3-(N-метил-N-бензиламінометил)-	-CH ₂ -CH ₂ -
58	O	3-(N-метил-N-2-фенілетил-амінометил)-	-CH ₂ -CH ₂ -
59	O	3-(3-гідроксипропілтіометил)-	-CH ₂ -CH ₂ -
60	O	3-(3-гідроксипропілсульфінілметил)-	-CH ₂ -CH ₂ -
61	O	3-(3-гідроксипропілсульфонілметил)-	-CH ₂ -CH ₂ -
62	O	3-(N-метил-N-2-індол-3-іл-етиламінометил)-	-CH ₂ -CH ₂ -
63	O	3-[2-(3-трифторометилфеніл)-етил]-	-CH ₂ -CH ₂ -
64	O	3-[2-(3-трифторометоксибеніл)-етил]-	-CH ₂ -CH ₂ -
65	O	3-(N-гідроксиамінокарбоніл-метиламінометил)-	-CH ₂ -CH ₂ -
66	O	3-(2-карбоксиетиламіно-метил)-	-CH ₂ -CH ₂ -
67	O	H	(RS)-CH ₂ CH-(феноксиметил)-
68	O	3-(3-гідроксипропілоксиметил)-	-CH ₂ -CH ₂ -
69	O	3-(2-фторфеноксиметил)-	-CH ₂ -CH ₂ -
70	O	3-(3-фторфеноксиметил)-	-CH ₂ -CH ₂ -
71	O	3-(4-фторфеноксиметил)-	-CH ₂ -CH ₂ -
72	O	3-(2-метоксиетилоксиметил)-	-CH ₂ -CH ₂ -
73	O	3-(піридин-4-ілоксиметил)-	-CH ₂ -CH ₂ -

Продовження таблиці 3

Сполуки #	Z	R	Y
74	O	3-(2,4,6-трифторфеноксиметил)-	-CH ₂ -CH ₂ -
75	O	3-(2-оксопіридин-1-ілметил)-	-CH ₂ -CH ₂ -
76	O	3-(2,2,2-трифторетоксиметил)-	-CH ₂ -CH ₂ -
77	O	3-(4-імідазол-1-ілфеноксиметил)-	-CH ₂ -CH ₂ -
78	O	3-(4-[1.2.4]-триазин-1-ілфенокси-метил)-	-CH ₂ -CH ₂ -
79	O	3-(піролідин-1-ілметил)-	-CH ₂ -CH ₂ -
80	O	3-(піперидин-1-ілметил)-	-CH ₂ -CH ₂ -
81	O	3-(4-трифтоর্মетилпіперидин-ілметил)-	-CH ₂ -CH ₂ -
82	O	3-(4-метилпіперазин-1-іл-метил)-	-CH ₂ -CH ₂ -
83	O	3-(3,3,3-трифторпропілокси-метил)-	-CH ₂ -CH ₂ -
84	O	4-метил	-CH ₂ -CH ₂ -
85	O	3-(4-фторфенілтіометил)-	-CH ₂ -CH ₂ -
86	O	3-(4-фторфенілсульфініл-метил)-	-CH ₂ -CH ₂ -
87	O	3-(4-фторфенілсульфоніл-метил)-	-CH ₂ -CH ₂ -
88	O	3-(2,2,2-трифторетокси-метил)-	5-CH(етил)-CH ₂ -
89	O	4-гідрокси	-CH ₂ -CH ₂ -
90	O	5-хлоро	(S)-CH(етил)-CH ₂ -
91	O	5-хлоро	(R)-CH ₂ -CH(метил)-
92	O	4-піридин-3-ілметилокси-метил	-CH ₂ -CH ₂ -
93	O	4-метокси	-CH ₂ -CH ₂ -
94	O	4-(2-метоксиетилокси)-	-CH ₂ -CH ₂ -
95	O	4-піридин-3-ілметилокси	-CH ₂ -CH ₂ -
96	NH	4-метокси	-CH ₂ -CH ₂ -
97	O	3-(2-метоксиетилоксиметил)-	(S)-CH(етил)-CH ₂ -
98	O	3-(2-метоксиетилоксиметил)-	(R)-CH ₂ -CH(метил)-
99	O	3-N,N-діетиламінометил	-CH ₂ -CH ₂ -
100	O	5-(2-метоксиетилокси)-	(S)-CH(етил)-CH ₂ -
101	O	5-тетрагідропіран-4-ілокси	-CH ₂ -CH ₂ -
102	O	5-тетрагідропіран-4-ілокси	(S)-CH(етил)-CH ₂ -
103	O	5-тетрагідропіран-4-ілокси	(R)-CH ₂ -CH(метил)-
104	O	5-(2,2,2-трифторетилокси)-	-CH ₂ -CH ₂ -
105	O	5-(2-піролідин-1-ілетилокси)-	-CH ₂ -CH ₂ -
106	O	5-(2-пірол ідин-1-ілетилокси)-	S-CH(етил)-CH ₂ -
107	O	5-(2-піролідин-1-ілетилокси)-	(R)-CH ₂ -CH(метил)-
108	O	5-(піперидин-4-ілокси)-	-CH ₂ -CH ₂ -
109	O	H	(S)-CH(2-CH ₃ S-етил)-CH ₂ -
110	O	H	(S)-CH(2-CH ₃ SO ₂ -етил)-CH ₂ -

і названі як:

N-гідрокси-4-[2-(бензотіофен-2-ілкарбоніламіно)етокси]-бензамід;

N-гідрокси-4-[2-(бензофуран-2-ілкарбоніламіно)етокси]-бензамід;

N-гідрокси-4-[2-(1H-індол-2-ілкарбоніламіно)етокси]-бензамід;

N-гідрокси-4-[2-(1-метиліндол-2-ілкарбоніламіно)етокси]-бензамід;

N-гідрокси-4-[3-(бензотіофен-2-ілкарбоніламіно)пропокси]-бензамід;

N-гідрокси-4-[3-(бензофуран-2-ілкарбоніламіно)пропокси]-бензамід;

N-гідрокси-4-[2S-(бензотіофен-2-ілкарбоніламіно)-3-метилбутокси]-бензамід;

N-гідрокси-4-[2S-(бензотіофен-2-ілкарбоніламіно)бутокси]-бензамід;

N-гідрокси-4-[2S-(бензотіофен-2-ілкарбоніламіно)-пропокси]-бензамід;

N-гідрокси-4-[2R-(бензотіофен-2-

ілкарбоніламіно)-пропокси]-бензамід;

N-гідрокси-4-[2S-(бензофуран-2-ілкарбоніламіно)бутокси]-бензамід;

N-гідрокси-4-[2-(бензотіофен-2-ілкарбоніламіно)-1R-метилетокси]-бензамід;

N-гідрокси-4-[2-(бензотіофен-2-ілкарбоніламіно)-1S-метилетокси]-бензамід;

N-гідрокси-4-[2-(бензофуран-2-ілкарбоніламіно)-1R-метилетокси]-бензамід;

N-гідрокси-4-[2-(6-метоксибензотіофен-2-ілкарбоніламіно)етокси]-бензамід;

N-гідрокси-4-[2-(5-метилбензотіофен-2-ілкарбоніламіно)етокси]-бензамід;

N-гідрокси-4-[2-(3-хлорбензотіофен-2-ілкарбоніламіно)етокси]-бензамід;

N-гідрокси-4-[2-(5-метилбензофуран-2-ілкарбоніламіно)етокси]-бензамід;

N-гідрокси-4-[2-(6-метилбензофуран-2-ілкарбоніламіно)етокси]-бензамід;

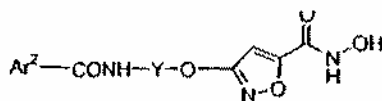
N-гідрокси-4-[2-(4-трифтоর্মетилбензотіофен-

ілметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси)-бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[7-(N,N-диметиламінометил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}-бензамід;
N-гідрокси-4-{3-[5-(метил)бензотіофен-2-ілкарбоніламіно]пропокси}-бензамід;
N-гідрокси-4-{3-[6-(метокси)бензотіофен-2-ілкарбоніламіно]пропокси}-бензамід;
N-гідрокси-4-{3-[7-(метоксиметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]пропокси}-бензамід;
N-гідрокси-4-{3-[7-(феноксиметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]пропокси}-бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[5-(2-метоксиетокси)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-1R-метил етокси} бензамід;
N-гідрокси-4-(2R-бензофуран-2-ілкарбоніламіно-3-метилтіо пропокси)бензамід;
N-гідрокси-4-(2R-бензофуран-2-ілкарбоніламіно-3-метилсульфонілпропокси)бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[3-(2-фенілетил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси} бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[3-(N-метил-N-бензиламінометил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-етокси} бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[3-(N-метил-N-2-фенілетиламінометил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-етокси} бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[3-(3-гідроксипропілтіометил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-етокси} бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[3-(3-гідроксипропілсульфінілметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-етокси} бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[3-(3-гідроксипропілсульфонілметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-етокси} бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[3-(N-метил-N-2-індол-3-ілетиламінометил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-етокси}бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[3-(2-(3-трифторметилфеніл)етил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-етокси} бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[3-(2-(3-трифторметоксифеніл)етил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-етокси} бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[3-(N-гідроксиамінокарбонілметиламінометил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси} бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[3-(2-карбоксиетиламінометил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-етокси}бензамід; і
N-гідрокси-4-[2-(бензофуран-2-ілкарбоніламіно)-1RS-феноксиметилетокси)-бензамід.
N-гідрокси-4-{2-[3-(3-гідроксипропоксиметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}-бензамід; N-гідрокси-4-{2-[3-(2-фторфеноксиметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}-бензамід;
N-гідрокси-4-{2-[3-(3-фторфеноксиметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}-бензамід;

N-гідрокси-4-{2-[3-(4-фторфеноксиметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}-бензамід;
 N-гідрокси-4-{2-[3-(2-метоксиетил)оксиметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}-бензамід;
 N-гідрокси-4-{2-[3-(піридин-4-ілоксиметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}-бензамід;
 N-гідрокси-4-{2-[3-(2,4,6-трифторфеноксиметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-етокси} бензамід;
 N-гідрокси-4-{2-[3-(2-оксопіридин-1-ілметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}-бензамід;
 N-гідрокси-4-{2-[3-(2,2,2-трифторетоксиметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-етокси} бензамід;
 N-гідрокси-4-{2-[3-(4-імідазол-1-ілфеноксиметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-етокси} бензамід;
 N-гідрокси-4-{2-[3-(4-[1.2.4]-триазин-1-ілфеноксиметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси} бензамід;
 N-гідрокси-4-{2-[3-(піролідін-1-метил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}-бензамід;
 N-гідрокси-4-{2-[3-(піперидин-1-метил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}-бензамід;
 N-гідрокси-4-{2-[3-(4-трифторметилпіперидин-1-метил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-етокси} бензамід;
 N-гідрокси-4-{2-[3-(4-метилпіперазин-1-метил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-етокси}бензамід;
 N-гідрокси-4-{2-[3-(3,3,3-трифторпропілоксиметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-етокси} бензамід;
 N-гідрокси-4-{2-(4-метилбензофуран-2-ілкарбоніламіно)-етокси}бензамід;
 N-гідрокси-4-{2-[3-(4-фторфенілтіометил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-етокси}-бензамід;
 N-гідрокси-4-{2-[3-(4-фторофенілсульфінілметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-етокси}-бензамід;
 N-гідрокси-4-{2-[3-(4-фторофенілсульфонілметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-етокси}-бензамід;
 N-гідрокси-4-{2S-[3-(2,2,2-трифторетоксиметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-бутокси}бензамід;
 N-гідрокси-4-{2-(4-гідроксибензофуран-2-ілкарбоніламіно)етокси}-бензамід;
 N-гідрокси-4-{2S-(5-хлоробензофуран-2-ілкарбоніламіно)бутокси}бензамід;
 N-гідрокси-4-{2-(5-хлоробензофуран-2-

ілкарбоніламіно]-1R-метилетокси]бензамід;
 N-гідрокси-4-{2-(4-піридин-3-ілметилоксиметилбензофуран-2-ілкарбоніламіно)-етокси} бензамід;
 N-гідрокси-4-{2-(4-метоксибензофуран-2-ілкарбоніламіно)етокси}бензамід;
 N-гідрокси-4-{2-[4-(2-метоксиетилокси)бензофуран-2-ілкарбоніламіно)етокси]-бензамід;
 N-гідрокси-4-{2-(4-піридин-3-ілметилоксибензофуран-2-ілкарбоніламіно)-етокси}бензамід,
 N-гідрокси-4-{2-(4-метоксиіндол-2-ілкарбоніламіно)етокси}бензамід;
 N-гідрокси-4-{2S-[3-(2-метоксиетилоксиметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-бутокси} бензамід;
 N-гідрокси-4-{2-[3-(2-метоксиетилоксиметил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-1R-метил-етокси} бензамід;
 N-гідрокси-4-{2-[3-(N,N-діетиламінометил)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}-бензамід;
 N-гідрокси-4-{2S-[5-(2-метоксиетилокси)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-бутокси}-бензамід;
 N-гідрокси-4-{2-[5-(тетрагідропіран-4-ілокси)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}-бензамід;
 N-гідрокси-4-{2S-[5-(тетрагідропіран-4-ілокси)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]бутокси}-бензамід;
 N-гідрокси-4-{2-[5-(тетрагідропіран-4-ілокси)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-1R-метил-етокси} бензамід;
 N-гідрокси-4-{2-[5-(2,2,2-трифторетилокси)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}-бензамід;
 N-гідрокси-4-{2-[5-(2-піролідін-1-ілетилокси)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}-бензамід;
 N-гідрокси-4-{2S-[5-(2-піролідін-1-ілетилокси)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]бутокси}-бензамід;
 N-гідрокси-4-{2-[5-(2-піролідін-1-ілетилокси)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]-1R-метил-етокси} бензамід;
 N-гідрокси-4-{2-[5-(піперидин-4-ілокси)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси}-бензамід;
 N-гідрокси-4-{2S-(бензофуран-2-ілкарбоніламіно)-4-метилтіобутокси}бензамід; і
 N-гідрокси-4-{2S-(бензофуран-2-ілкарбоніламіно)-4-метилсульфонілбутокси}бензамід.

Сполуки за Формулою (I), де R¹ і R³ є водень, Ar¹ є ізоксазол-5-іл, а Ar² і Y являють собою сполуки, наведені нижче в Таблиці 4:



Таблиця 4

Сполуки #	Ar ²	Y
1	4-біфеніл	(R)-CH ₂ -CH(CH ₃)-
2	4-біфеніл	(S)-CH(етил)-CH ₂ -
3	бензофуран-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
4	транс феніл-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
5	4-(2-етоксифеніл)феніл	-CH ₂ -CH ₂ -GH ₂ -
6	3-біфеніл	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
7	4-біфеніл	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
8	нафт-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
9	3-метилбіфен-4-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
10	2'-етоксибіфен-4-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
11	3-метилбіфен-4-іл	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
12	4-фенілтіазол-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
13	нафт-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
14	нафт-1-іл	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
15	2-(2-фенілетил)феніл	-C ₁ Ti ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
16	нафт-1-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
17	бензофуран-2-іл	(S)-CH(етил)-CH ₂ -
18	3-біфеніл	(S)-CH(етил)-CH ₂ -
19	бензофуран-2-іл	(R)-CH ₂ -CH(метил)-
20	3-біфеніл	(R)-CH ₂ -CH(метил)-
21	3-біфеніл	-CH ₂ -CH ₂ -
22	4-біфеніл	-CH ₂ -CH ₂ -
23	4-фенілтіазол-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -
24	2-(2-фенілетил)феніл	-CH ₂ -CH ₂ -
25	2-біфеніл	-CH ₂ -CH ₂ -
26	2-біфеніл	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
27	нафт-2-іл	(S)-CH(етил)-CH ₂ -
28	нафт-1-іл	(S)-CH(етил)-CH ₂ -
29	нафт-2-іл	(R)-CH ₂ -CH(метил)-
30	нафт-1-іл	(R)-CH ₂ -CH(метил)-
31	бензофуран-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
32	транс феніл-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
33	3-(феноксиметил)бензофуран-2-іл	-CH ₂ -CH ₂ -

і названі як:
 N-гідрокси-3-[2-(біфен-4-ілкарбоніламіно)-1R-метилетокси]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[25-(біфен-4-ілкарбоніламіно)бутоксидізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[2-(бензофуран-2-ілкарбоніламіно)етоксидізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[2-(транс-циннамоїламіно)етоксидізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[3-(4-(2-етоксифеніл)фенілкарбоніламіно)пропокси]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;

N-гідрокси-3-[3-(біфен-3-ілкарбоніламіно)пропокси]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[3-(біфен-4-ілкарбоніламіно)пропокси]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[2-(нафт-2-

ілкарбоніламіно)етоксидізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[2-(3-метилбіфен-4-ілкарбоніламіно)етоксидізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[2-(2'-етоксибіфен-4-ілкарбоніламіно)етоксидізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[3-(3-метилбіфен-4-ілкарбоніламіно)пропокси]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[3-(4-фенілтіазол-2-ілкарбоніламіно)пропокси]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[3-(нафт-2-ілкарбоніламіно)пропокси]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[3-(нафт-1-ілкарбоніламіно)пропокси]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[3-[2-(2-фенілетил)фенілкарбоніламіно]пропокси]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;

N-гідрокси-3-[2-(нафт-1-ілкарбоніламіно)етокси]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[2S-(бензофуран-2-ілкарбоніламіно)бутокси]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[2S-(біфен-3-ілкарбоніламіно)бутокси]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;
 N-гідрокси-3-[2-(бензофуран-2-ілкарбоніламіно)-1R-метилетокси]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;

N-гідрокси-3-[2-(біфен-3-ілкарбоніламіно)-1R-метилетокси]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;

N-гідрокси-3-[2-(біфен-3-ілкарбоніламіно)етокси]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;

N-гідрокси-3-[2-(біфен-4-ілкарбоніламіно)етокси]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;

N-гідрокси-3-[2-(4-фенілтіазол-2-ілкарбоніламіно)етокси]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;

N-гідрокси-3-[2-(2-фенілетил)фенілкарбоніламіно]етокси]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;

N-гідрокси-3-[2-(біфен-2-ілкарбоніламіно)етокси]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;

N-гідрокси-3-[3-(біфен-2-ілкарбоніламіно)пропокси]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;

N-гідрокси-3-[2S-(нафт-2-ілкарбоніламіно)бутокси]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;

N-гідрокси-3-[2S-(нафт-1-ілкарбоніламіно)бутокси]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;

N-гідрокси-3-[2-(нафт-2-ілкарбоніламіно)-1R-метилетокси]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;

N-гідрокси-3-[2-(нафт-1-ілкарбоніламіно)-1R-метилетокси]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;

N-гідрокси-3-[3-(бензофуран-2-ілкарбоніламіно)пропокси]ізоксазол-5-ілкарбоксамід;

N-гідрокси-3-[3-(транс-циннамоїламіно)пропокси]ізоксазол-5-ілкарбоксамід; і

N-гідрокси-3-[2-(3-феноксиметилбензофуран-2-ілкарбоніламіно)етокси]ізоксазол-5-ілкарбоксамід.

Незважаючи на те, що найповніше визначення цього винаходу наведено у Формулі Винаходу, певним сполукам за Формулою (I) слід надати перевагу. Наприклад:

I. Краща група сполук за Формулою (I) є та, де:

R^1 - це водень або алкіл;

X являє собою $-O_1-NR^2-$, або $-S(O)_n$, де n дорівнює 0-2, а R^2 - це водень або алкіл;

Y - це є алкілен, необов'язково заміщений циклоалкілом, необов'язково заміщеним фенілом, алкілтіо, алкілсульфонілом, необов'язково заміщеним фенілалкілтіо, необов'язково заміщеним фенілалкілсульфонілом, або гідрокси;

Ar^1 - це є фенілен або гетероарилен, де вказаний Ar^1 є необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно обраними з алкілу, гало, гідрокси, алкокси, галоалкокси, або галоалкілу; це водень, алкіл, гідроксиалкіл або необов'язково заміщений феніл; і Ar^2 - це арил, аралкіл, аралкеніл, гетероарил, гетероаралкіл, гетероаралкеніл, циклоалкіл, цикло алкіл алкіл, гетероциклоалкіл, або гетероциклоалкілалкіл;

де терміни арил, гетероарил,

гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл і аміноалкіл, самостійно або як частина іншого терміну (напр., аралкіл, необов'язково заміщений феніл-алкілтіо, аміноалкокси, необов'язково заміщений фенілкарбоніламіно, необов'язково заміщений гетероарил і т.п.), включені вище в межі кращих Груп I, мають значення, що наводяться нижче:

"арил" означає одновалентний моноциклічний або біциклічний ароматичний вуглеводневий радикал, який включає від 6 до 12 кільцевих атомів, напр., феніл, нафтил або антраценіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно обраними з алкілу, алкокси, гало, галоалкілу, галоалкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, гідрокси, гідроксиалкілу, гідроксиалкілокси, гідроксиалкоксиалкілу, алкоксиалкілоксиалкілу, необов'язково заміщеного фенілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, циклоалкілокси, циклоалкенілокси, необов'язково заміщеного фенілкарбоніламіно, необов'язково заміщеного гетероариллокси, необов'язково заміщеного гетероаралкілокси, аміноалкілу, аміноалкокси, алкоксиалкілу, алкоксиалкілокси, метилendioкси, галоалкоксиалкілу, необов'язково заміщеного фенілоксиалкілу, необов'язково заміщеного гетероариллоксиалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілоксиалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілалкілокси, - алкілен- $S(O)_n-R^a$ (де n знаходиться в межах від 0 до 2, а R^a - це алкіл, галоалкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений фенілалкіл, необов'язково заміщений гетероарил, або необов'язково заміщений гетероаралкіл), - алкілен- $NHSO_2-R^b$ (де R^b - це алкіл, галоалкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений фенілалкіл, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений гетероаралкіл, або необов'язково заміщений гетероциклоалкіл), або - алкілен- $NHCO-R^c$ (де R^c - це алкіл, галоалкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений фенілалкіл, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений гетероаралкіл, або необов'язково заміщений гетероциклоалкіл), де алкільний ланцюг в галоалкоксиалкілі, необов'язково заміщеному фенілоксиалкілі, необов'язково заміщеному гетероариллоксиалкілі, або аміноалкілі є необов'язково заміщений однією або двома фторпохідними. Краще, арильне кільце є необов'язково заміщене одним, двома або трьома замісниками, незалежно обраними з алкілу, алкокси, гало, галоалкілу, галоалкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, гідрокси, гідроксиалкілу, гідроксиалкілокси, необов'язково заміщеного фенілу, необов'язково заміщеного фенілалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, циклоалкілокси, циклоалкенілокси, необов'язково заміщеного фенілкарбоніламіно, необов'язково заміщеного гетероарилу,

необов'язково заміщеного гетероаралкілокси, аміноалкілу, аміноалкокси, алкоксиалкілу, алкоксиалкілокси, метилендіокси, необов'язково заміщеного фенілоксиалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилоксиалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілалкілокси, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілоксиалкілу, або необов'язково заміщеного гетероциклоалкілокси. Переважно, замісниками є незалежно метокси, метил, етил, хлоро, трифторметил, фтор, 2-метоксиетокси, 2-(морфолін-4-іл)етокси, піридин-3-ілметокси, 2-гідроксиетокси, 2-(N,N-диметиламіно)етокси, метоксиметил, феноксиметил, 2-морфоліно-4-ілетил, морфоліно-4-ілметил, N,N-диметиламінометил, і-пропоксиметил або феноксиметил;

"гетероциклоалкіл" означає насичену одновалентну циклічну групу, що включає від 3 до 8 кільцевих атомів, в якій один або два кільцевих атоми - це гетероатоми, обрані з N, O, або S(O)_n, де n є ціле число від 0 до 2, решта кільцевих атомів - C. Конкретніше, термін "гетероциклоалкіл" включає, але не обмежений ними, піролідино, піперидино, морфоліно, піперазино, тетрагідропіраніл, тіоморфоліно та їх похідні (утворені, коли гетероциклоалкільне кільце заміщується замісником, перерахованим нижче); або N-оксид чи його захищені похідні. Гетероциклоалкіл необов'язково зливається з арилом і є необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно обраними з алкілу, алкокси, гало, галоалкілу, галоалкокси, гідрокси, аміно, алкіламіно, диалкіламіно, гідроксиалкілу, гідроксиалкілокси, необов'язково заміщеного фенілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, циклоалкілокси, циклоалкенілокси, необов'язково заміщеного фенілкарбоніламіно, необов'язково заміщеного гетероарилоксиалкілу, необов'язково заміщеного гетероаралкілокси, аміноалкілу, аміноалкокси, алкоксиалкілу, алкоксиалкілокси, метилендіокси, необов'язково заміщеного фенілоксиалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілалкілокси, або необов'язково заміщеного гетероциклоалкілокси. Переважно, замісниками є незалежно метокси, метил, етил, хлоро, трифторметил, фтор, 2-метоксиетокси, 2-(морфолін-4-іл)етокси, піридин-3-ілметокси, 2-гідроксиетокси, 2-(N,N-диметиламіно)етокси, метоксиметил, феноксиметил, 2-морфоліно-4-ілетил, морфоліно-4-ілметил, N,N-диметиламінометил, і-пропоксиметил, або феноксиметил; "гетероарил" означає одновалентний моноциклічний або біциклічний ароматичний радикал, що включає від 5 до 10 кільцевих атомів, і містить один або більше, краще один, два або три кільцевих гетероатомів, обраних з N, O, або S, решта кільцевих атомів - це вуглець. Точніше, термін "гетероарил" включає, але не обмежений ними, піридил, піроліл, імідазоліл, тієніл, фураніл, індоліл, хіноліл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, бензоксазоліл,

бензотіофеніл, бензтіазоліл, хінолініл, ізохінолініл, бензопіраніл, і тіазоліл, та їх похідні (утворюються, коли гетероарильне кільце заміщується замісником, наведеним нижче), або N-оксид чи його захищені похідні. Гетероарильне кільце необов'язково заміщене одним, двома або трьома замісниками, незалежно обраними з алкілу, алкокси, гало, галоалкілу, галоалкокси, аміно, алкіламіно, диалкіламіно, гідрокси, гідроксиалкілу, гідроксиалкілокси, гідроксиалкоксиалкілу, алкоксиалкілоксиалкілу, необов'язково заміщеного фенілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, циклоалкілокси, циклоалкенілокси, необов'язково заміщеного фенілкарбоніламіно, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероаралкілокси, аміноалкілу, аміноалкокси, алкоксиалкілу, алкоксиалкілокси, метилендіокси, галоалкоксиалкілу, необов'язково заміщеного фенілоксиалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилоксиалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілоксиалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілалкілокси, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілокси, -алкілен-S(O)_n-R^a (де n - від 0 до 2, а R^a - це алкіл, галоалкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений фенілалкіл, необов'язково заміщений гетероарил, або необов'язково заміщений гетероаралкіл), -алкілен-NHSO₂-R^b (де R^b - це алкіл, галоалкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений фенілалкіл, необов'язково заміщений гетероарил, або необов'язково заміщений гетероаралкіл, або необов'язково заміщений гетероциклоалкіл), або -алкілен-NHCO-R^c (де R^c - це алкіл, галоалкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений фенілалкіл, необов'язково заміщений гетероарил, або необов'язково заміщений гетероаралкіл, або необов'язково заміщений гетероциклоалкіл), де алкільний ланцюг в галоалкоксиалкілі, необов'язково заміщеному фенілоксиалкілі, необов'язково заміщеному гетероарилоксиалкілі, або аміноалкілі є необов'язково заміщений однією або двома фтор. Краще, якщо замісники є незалежно обрані з алкілу, алкокси, гало, галоалкілу, галоалкокси, аміно, алкіламіно, диалкіламіно, гідрокси, гідроксиалкілу, гідроксиалкілокси, необов'язково заміщеного фенілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, циклоалкілокси, циклоалкенілокси, необов'язково заміщеного фенілкарбоніламіно, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероаралкілокси, аміноалкілу, аміноалкокси, алкоксиалкілу, алкоксиалкілокси, метилендіокси, необов'язково заміщеного фенілоксиалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилоксиалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілоксиалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілалкілокси, або необов'язково заміщеного гетероциклоалкілокси. Краще, замісниками є незалежно метокси, метил, етил, хлоро, трифторметил, фтор, 2-метоксиетокси, 2-

(морфолін-4-іл)етокси, піридин-3-ілметокси, 2-гідроксietокси, 2-(N,N-диметиламіно)етокси, метоксиметил, феноксиметил, 2-морфоліно-4-ілетил, морфоліно-4-ілметил, N,N-диметиламінометил, і-пропоксиметил, або феноксиметил;

"необов'язково заміщений феніл" означає фенільне кільце, необов'язково заміщене одним, двома або трьома замісниками, незалежно обраними з алкілу, гало, алкокси, алкілтіо, галоалкілу, галоалкокси, гетероарилу (який є необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно обраними з алкілу, гало, гідрокси, алкокси, карбокси, аміно, алкіламіно, або диалкіламіно), гетероциклоалкілу (який є необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно обраними з алкілу, гало, гідрокси, алкокси, карбокси, аміно, алкіламіно, або диалкіламіно), аміно, алкіламіно, диалкіламіно, гідрокси, ціано, нітро, метилendioкси, амінокарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксикарбонілу, аміноалкілу або карбокси або необов'язково заміщеного п'ятьма атомами фтору. Ще краще, якщо замісники є незалежно обраними з алкілу, гало, алкокси, алкілтіо, трифторметилу, трифторметокси, аміно, алкіламіно, диалкіламіно, гідрокси, ціано, нітро, метилendioкси, амінокарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксикарбонілу, аміноалкілу, або карбокси чи необов'язково заміщеного п'ятьма атомами фтору; гетероарил" означає одновалентний моноциклічний або біциклічний ароматичний радикал, що включає від 5 до 10 кільцевих атомів, і містить один або більше, краще один, два або три кільцевих гетероатомів, обраних з N, O, або S, решта кільцевих атомів - вуглець, який необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно обраними з алкілу, гало, алкокси, трифторметилу, трифторметокси, аміно, алкіламіно, диалкіламіно, гідрокси, ціано, нітро, амінокарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксикарбонілу, аміноалкілу, необов'язково заміщеного фенілу, необов'язково заміщеного фенокси, карбокси, або гетероарилу, який необов'язково заміщений алкіл, гало, гідрокси, алкокси, карбокси, аміно, алкіламіно, або диалкіламіно. Більш конкретно, термін "необов'язково заміщений гетероарил" включає, але не обмежений ними, піридил, піроліл, імідазоліл, тієніл, фураніл, індоліл, хіноліл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, бензоксазоліл, хінолініл, ізохінолініл, бензопіраніл, і тiazоліл, а також їх похідні (що утворюються, коли гетероарильне кільце заміщене замісником, переліченим нижче), або N-оксид чи його необов'язково заміщений гетероциклоалкіл" - це насичена одновалентна циклічна група, що містить від 3 до 8 кільцевих атомів, з яких один або два кільцевих атоми є гетероатоми, обрані з N, O, або S(O)_n, де n є ціле число від 0 до 2, а решта кільцевих атомів - C. Гетероциклоалкіл необов'язково зливається з арилом і необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно обраними з алкілу, гало, алкокси, трифторметилу, трифторметокси, аміно, алкіламіно, диалкіламіно,

гідрокси, ціано, нітро, необов'язково заміщеного фенілакілу, необов'язково заміщеного гетероаралкілу, амінокарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксикарбонілу, аміноалкілу, або карбокси. Точніше, термін гетероциклоалкіл включає, але не обмежений ними, піролідино, піперидино, морфоліно, піперазино, тетрагідропіраніл, і тіоморфоліно, та їх похідні (що утворюються, коли гетероциклоалкільне кільце заміщується замісником, зазначеним нижче); або N-оксид чи його захищені похідні; і

"аміноалкіл" означає лінійний одновалентний вуглеводневий радикал, що включає від двох до шести атомів вуглецю, або розгалужений одновалентний вуглеводневий радикал, що включає від трьох до шести атомів вуглецю, заміщений щонайменше одним, краще одним або двома, -NRR¹, в якому R і R' є незалежно обрані з водню, алкілу, або -COR^a, де R^a - це алкіл, а похідна N-оксиду, або його захищені похідні, напр., амінометил, метиламіноетил, 2-етиламіно-2-метилетил, 1,3-діамінопропіл, диметиламінометил, діетиламіноетил, ацетиламіноетил, що входять в межах кращої Групи I, є такими, як визначено в параграфі "Визначення" цього винаходу

В межах цієї Групи I:

(A) Групу кращих сполук, яким слід надати перевагу, утворюють ті сполуки, в яких R¹ і R³ є водень, X - це -O- і Y - етилен або н-пропілен, краще етилен.

(B) Іншу групу кращих сполук утворюють сполуки, в яких R¹ і R³ - водень, X являє собою -O-, а Y являє собою -CH(C₂H₅)CH₂-, -CH(i-C₃H₇)CH₂-, або -CH(CH₃)CH₂- і стереохімія в хіральному вуглеці є (S). Ще краще, якщо Y являє собою -CH(C₂H₅)CH₂.

(C) Ще одна група кращих сполук є та, в якій R¹ і R³ - це водень, X являє собою -O-, а Y являє собою -CH₂CH(CH₃) - і стереохімія в хіральному вуглеці є (R).

(i) В межах групи (A)-(C), краща група сполуки включає сполуки, в яких Ar¹ є фенілен, в якому гідроксамат і X група перебувають в пара положенні один до одного, а Ar² являє собою арил. Переважно Ar² являє собою феніл і є необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно обраними з метокси, етокси, фенілу, метил, трет-бутилу, пірол-1-ілу, циклогексен-3-окси, піридин-3-ілу, піридин-2-ілу, бензоїламіно, фтор, хлоро, або тюфен-2-ілметокси. Ще краще, якщо Ar² являє собою феніл, 4-біфеніл, 3-біфеніл, 4-трет-бутилфеніл, 4-пірол-1-ілфеніл, 4-(циклогексен-3-окси)феніл, 4-(піридин-2-іл)феніл, 4-(піридин-3-іл)-феніл, 2,4-дифторфеніл, 3,4-диметоксифеніл, 3,5-диметоксифеніл, 3,4-дифторфеніл, 2,5-диметилфеніл, 2,3-дихлорфеніл, 2,3-диметилфеніл, 4-хлоро-2-метоксифеніл, 3-етоксифеніл, 4-метокси-2-метилфеніл, 3-фтор-4-метоксифеніл, 2-тіофен-2-ілметоксифеніл, 3-тіофен-2-ілметоксифеніл, 2-біфеніл, або 2-пірол-1-ілфеніл.

(ii) В межах групи (A)-(C) інша, ще краща група сполук, включає сполуки, в яких Ar¹ являє собою фенілен, в якому гідроксамат і X група

перебувають в пара положенні один до одного, а Ar^2 є транс арил- $\text{CH}=\text{CH}$ -. Переважно Ar^2 являє собою транс феніл- $\text{CH}=\text{CH}$ - і є необов'язково заміщений алкокси, краще метокси. Переважно, Ar^2 являє собою транс феніл- $\text{CH}=\text{CH}$ -.

(iii) В межах групи (A)-(C) інша, ще краща група сполук, включає сполуки, в яких Ar^1 являє собою фенілєн, в якому гідроксамат і X група перебувають в пара положенні один до одного, а Ar^2 є гетероарил- $\text{CH}=\text{CH}$ -. Переважно Ar^2 являє собою піридиніл- $\text{CH}=\text{CH}$ -. Переважно, Ar^2 є транс 5-бромтіофен-2-іл- $\text{CH}=\text{CH}$ - або транс індол-3-іл- $\text{CH}=\text{CH}$ -.

(iv) В межах групи (А)-(С) інша, ще краща група сполук, включає сполуки, в яких Ar^1 являє собою фенілен, в якому гідроксамат і Х група перебувають в пара положенні один до одного, а Ar^2 є гетероарил. Переважно Ar^2 являє собою піридин-3-іл, тіофен-2-іл, хінолін-6-іл, тіазол-2-іл, бензотіазол-2-іл, бензоксазол-2-іл, фураніл, пірол-2-іл, індол-5-іл, індол-3-іл, індазол-3-іл, хінолін-3-іл, хінолін-1-іл, хінолін-8-іл, бензотриазол-4-іл, бензофуран-5-іл, ізохінолін-1-іл, ізохінолін-3-іл, хіноксалін-2-іл, хінолін-2-іл, або бензімідазол-5-іл, в яких вказані кількості є необов'язково заміщені фенілом, піридин-4-ілом, метилом, метокси, або диметиламінометилом.

(v) В межах групи (A)-(C) інша, ще краща група сполук, включає сполуки, в яких Ar^1 являє собою фенілен, в якому гідроксамат і X група перебувають в пара положенні один до одного, а Ar^2 являє собою індол-2-іл, бензофуран-2-іл або бензотіофен-2-іл, який є необов'язково заміщений алкілом, алкокси, гало, галоалкілом, алкоксиалкілокси, необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкілокси, необов'язково заміщений гетероаралкілокси, гідроксиалкокси, аміноалкіл, аміноалкілокси, алкоксиалкілокси, алкоксиалкіл, необов'язково заміщений фенілоксиалкіл, або необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл. Переважно, Ar^2 є бензофуран-2-іл або бензотіофен-2-іл, в якому бензофуран-2-іл або бензотіофен-2-іл необов'язково заміщений метокси, метилом, хлоро, трифторметилом, фтор, 2-метоксиетокси, 2-морфолін-4-ілетокси, піридин-3-ілметокси, 2-гідроксиетокси, 2-N,N-диметиламіноетокси, етилом, метоксиметилом, 2-пропілоксиметилом, феноксиметилом, морфолін-4-ілметилом, або N,N-диметиламінометилом, який розташований в 3-положенні або 5-положенні, краще в 3-положенні, кілець бензотіофен-2-ілу або бензофуран-2-ілу. Навіть ще краще, якщо Ar^2 являє собою бензофуран-2-іл, 3-N,N-

диметилбензілметилбразо(Аур) 2-іла, що окраша
 фенаксисовуілбензофуран2-ілу, в яких Ar^1 являє
 собою фенілен, в якому гідроксамат і X група є
 паразаміщеними один до одного, а Ar^2 являє
 собою індол-2-іл, бензофуран-2-іл або
 бензотіофен-2-іл і є заміщеним фенілоксиалкілом,
 заміщеним гетероарилоксиалкілом, заміщеним
 гетероциклоалкілоксиалкілом, або
 галоалкоксиалкілом, які розташовані в 3-положенні
 кілце бензотіофен-2-ілу і бензофуран-2-ілу.
 Навіть ще краще, якщо Ar^2 є 3-(2,2,2-
 трифторетилілоксиалкіл)бензофуран-2-іл.

(vii) В межах групи (A)-(C) інша, ще краща група сполук, включає сполуки, в яких Ar^1 являє собою гетероарилен і Ar^2 являє собою арил. Переважно Ar^1 є п'ятичленне кільце гетероарилену, що складається з одного, двох або трьох гетероатомів, незалежно обраних з N, O або S, ще краще Ar^1 являє собою ізоксазоліл, в якому гідроксамат і X групи знаходяться в 5- і 3-положеннях кільця ізоксазолілу, атом кисню в кільці перебуває в положенні 1, а Ar^2 - арил. Переважно Ar^2 являє собою феніл, який необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно обраними з метокси, етокси, фенілу, необов'язково заміщеного етокси або метилом, метилу, трет-бутилу, пірол-1-ілу, циклогексен-3-окси, піридин-3-ілу, піридин-2-ілу, бензоїламіно, фтор, хлоро, або тіофен-2-ілметокси. Ще краще, якщо Ar^2 являє собою феніл, 4-біфеніл, 3-біфеніл, 2-(2-етоксифеніл)феніл, 3-метилбіфен-4-іл, 4-трет-бутилфеніл, 4-пірол-1-ілфеніл, 4-(циклогексен-3-окси)феніл, 4-(піридин-2-іл)феніл, 4-(піридин-3-іл)-феніл, 2,4-дифторфеніл, 3,4-диметоксифеніл, 3,5-диметоксифеніл, 3,4-дифторфеніл, 2,5-диметилфеніл, 2,3-дихлорофеніл, 2,3-диметилфеніл, 4-хлоро-2-метоксифеніл, 3-етоксифеніл, 4-метокси-2-метилфеніл, 3-фтор-4-метоксифеніл, 2-тіофен-2-ілметоксифеніл, 3-тіофен-2-ілметоксифеніл, 2-біфеніл, або 2-пірол-1-ілфеніл.

(viii) В межах групи (A)-(C) інша, ще краща група сполук, включає сполуки, в яких Ar^1 являє собою гетероарилен, а Ar^2 - це арил- $CH=CH$ -. Переважно, Ar^1 являє собою п'ятичленне кільце гетероарилену, що містить один, два або три гетероатоми, які незалежно обрані з N, O або S, ще краще Ar^1 являє собою ізоксазоліл, в якому гідроксамат і X групи розташовані в 5- і 3-положеннях кільця ізоксазолілу, атом кисню в кільці займає положення 1, а Ar^2 являє собою феніл- $CH=CH$ - і є необов'язково заміщений алкил. В межах групи (A)-(C) інша, ще краща група сполук, включає сполуки, в яких Ar^1 являє собою гетероарилен, а Ar^2 являє собою гетероарил- $CH=CH$ -. Переважно Ar^1 являє собою п'ятичленне кільце гетероарилену, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно обрані з N, O або S, ще краще Ar^1 являє собою ізоксазоліл, в якому гідроксамат і X групи розташовані в 5- і 3-положеннях кільця ізоксазолілу, атом кисню в кільці займає положення 1, а Ar^2 являє собою придиніл- $CH=CH$ -.
(x) В межах групи (A)-(C) інша, ще краща група

(х) 2-мембранна група (х) (5) і (6), що краще згрупує сполук, включає сполуки, в яких Ar^1 являє собою гетероарилен, а Ar^2 - гетероарил. Переважно Ar^1 являє собою п'ятичленне кільце гетероарилену, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно обрані з N, O або S, ще краще Ar^1 являє собою ізоксазоліл, в якому гідроксамат і X групи розташовані в 5- і 3-положенні кільця ізоксазолілу, атом кисню в кільці займає положення 1, а Ar^2 являє собою піридин-3-іл, тіофен-2-іл, хінолін-6-іл, тiazол-2-іл, бензтіазол-2-іл, бензоксазол-2-іл, фураніл, пірол-2-іл, індол-5-іл, індол-3-іл, індолазол-3-іл, хінолін-3-іл, хінолін-8-іл, бензотриазол-4-іл, ізохінолін-1-іл, ізохінолін-3-іл,

хіноксалін-2-іл, хінолін-2-іл, або бензімідазол-5-іл, в яких вказані кільця необов'язково заміщені фенілом, піридин-4-ілом, метилом, метокси або диметиламінометилом.

(xi) В межах групи (A)-(C) інша, ще краща група сполук, включає сполуки, в яких Ar^1 являє собою гетероарилен, а Ar^2 являє собою індол-2-іл, бензофуран-2-іл або бензотіофен-2-іл, які є необов'язково заміщені алкілом, алкокси, гало, галоалкілом, алкоксиалкілокси, необов'язково заміщеним гетероциклоалкілалкілокси, необов'язково заміщеним гетероаралкілокси, гідроксиалкокси, аміноалкілокси, алкоксиалкілокси, алкоксиалкілом, необов'язково заміщеним фенілоксиалкілом, або необов'язково заміщеним гетероциклоалкілалкілом. Переважно, Ar^1 являє собою п'ятичленне кільце гетероарилену, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно обрані з N, O або S, ще краще Ar^1 являє собою ізоксазоліл, в якому гідроксамат і X групи розташовані в 5- і 3-положенні кільця ізоксазолілу, атом кисню в кільці займає положення 1, а Ar^2 являє собою бензофуран-2-іл і бензотіофен-2-іл, які необов'язково заміщені метокси, метилом, хлоро, трифторметилом, фтор, 2-метоксиетокси, 2-морфолін-4-ілетокси, піридин-3-ілметокси, 2-гідроксиетокси, 2-N,N-диметиламіноетокси, етилом, метоксиметилом, феноксиметилом, морфолін-4-ілметилом, або диметиламінометилом і розташовані в 3-положенні кільця бензотіофен-2-і і бензофуран-2-іл. Навіть ще краще, якщо Ar^2 є бензофуран-2-іл або 3-феноксиметилбензофуран-2-іл. (xii) В межах груп (A) і (B) інша, краща група сполук, включає сполуки, в яких Ar^2 заміщений алкоксиалкілокси, необов'язково заміщеним гетероциклоалкілалкілокси, гідроксиалкокси, аміноалкілокси, алкоксиалкілокси, алкоксиалкілом, необов'язково заміщеним фенілоксиалкілом, необов'язково заміщеним гетероарилалкілокси, або необов'язково заміщеним гетероциклоалкілалкілом. В межах цієї групи, до групи кращих сполук належать ті сполуки, в яких Ar^1 і Ar^2 мають значення, зазначені вище в кращих втіленнях іншої кращої групи сполук за Формулою (I) належать сполуки, в яких X являє собою -O-, а R^1 і R^3 - це водень.

III. До ще однієї кращої групи сполук за Формулою (I) належать сполуки, в яких X являє собою -S(O)_n-, а R^1 і R^3 - це водень.

В межах вказаних вище кращих груп II і III, можна виділити ще кращу групу сполук, в якій Y являє собою алкілен.

В межах вказаних вище кращих груп II і III, можна виділити ще кращу групу сполук, в якій Y, являє собою алкілен, заміщений циклоалкілом, необов'язково заміщеним фенілом, алкілтіо, алкілсульфінілом, алкілсульфонілом, необов'язково заміщеним фенілалкілтіо, необов'язково заміщеним фенілалкілсульфонілом, гідроксилом, або необов'язково заміщеним фенілом. В межах вказаних вище кращих груп II і III і ще кращих груп, розглянутих тут, і навіть ще кращих груп сполук є ті, в яких Ar^1 являє собою фенілен.

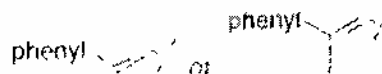
В межах вказаних вище кращих груп II і III і ще кращих груп, розглянутих тут, і навіть ще кращих

груп сполук є ті, в яких Ar^1 являє собою гетероарилен.

В межах вказаних вище кращих груп II і III і ще кращих груп, розглянутих тут, і навіть ще кращих груп сполук є ті, в яких Ar^1 являє собою фенілен, особливо слід надати перевагу тим групам сполук, в яких -CONHOH і X групи перебувають в положеннях 1 і 4 кільця фенілену.

IV. Ще інша група кращих сполук за Формулою (I) включає сполуки, в яких Ar^1 являє собою фенілен, X є -O-, R^1 і R^3 - водень, і -CONHOH і X групи перебувають в положеннях 1 і 4 кільця фенілену. В межах вказаної вище кращої групи IV, ще краща група сполук складається зі сполук, в яких Y являє собою алкілен.

В межах вказаної вище кращої групи IV, інша, ще краща група сполук складається зі сполук, в яких Y являє собою алкілен, заміщений циклоалкілом, необов'язково заміщеним фенілом, алкілтіо, алкілсульфінілом, алкілсульфонілом, необов'язково заміщеним фенілалкілтіо, необов'язково заміщеним фенілалкілсульфонілом, гідроксилом або необов'язково заміщеним фенілом. В межах вказаних вище кращих груп II, III, і IV, ще краща група, і навіть ще краща і особливо краща група, розглянута тут, і особливо найкраща група включає сполуки, в яких Y являє собою аралкеніл. Переважно, Ar^2 являє собою арил(C_2 -з'ялкеніл). Ще краще Ar^2 представлений Формулами:



де феніл необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно обраними з алкілу, алкокси, метилендіокси, діалкіламіно або гідрокси, ще краще алкілу, алкокси, метилендіокси або гідрокси.

Навіть ще краще, якщо Ar^2 являє собою транс феніл-CH=CH-, транс 4-МеО-феніл-CH=CH-, транс 3,4-метилендіоксифеніл-CH=CH-, транс 3-гідроксифеніл-CH=CH-, транс 4-гідроксифеніл-CH=CH-, транс 2-метоксифеніл-CH=CH-, транс 3-метоксифеніл-CH=CH-, транс 3-толіл-CH=CH-, транс 4-толіл-CH=CH-, транс 4-диметиламінофеніл-CH=CH-, транс 2-толіл-CH=CH-, або транс 2-гідроксифеніл-CH=CH-.

(ii) В межах вказаних вище кращих груп II, III, і IV, і ще кращих, а також навіть ще кращих, і особливо найкращих груп, що розглянуті тут, інша найкраща група сполук представлена сполуками, в яких Ar^2 являє собою гетероарил(C_{2-3})алкеніл. Переважно, Ar^2 являє собою транс гетероарил-CH=CH- або транс гетероарил- $C(CH_3)=CH-$, переважно гетероарильне кільце являє собою піридиніл, бензофураніл, тієніл (тіофен), фураніл, або індоліл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, обраними з гідроксилу, алкокси, гало, або необов'язково заміщеного гетероциклоалкокси.

Ще краще, якщо Ar^2 являє собою транс піридин-3-іл-CH=CH-, транс 5-гідроксибензофуран-2-іл - $C(CH_3)=CH-$, транс 5-(1-циклопропілпіридин-4-ілокси)бензофуран-2-іл -

$C(CH_3)=CH-$, транс 5-метоксибензофуран-2-іл - $C(CH_3)=CH-$, транс бензофуран-2-іл- $C\equiv N$ -, транс 5-бромотіофен-2-іл- $C\equiv N$ -, транс фуран-3-іл- $C\equiv N$ -, транс тіофен-3-іл- $C\equiv N$ -, транс тіофен-2-іл- $C\equiv N$ -, транс бензофуран-2-іл- $C(CH_3)=CH-$, цис бензофуран-2-іл- $C(CH_3)=CH-$, транс індол-3-іл- $C\equiv N$ -, транс 7-метоксибензофуран-2-іл- $C\equiv N$ -, транс 5-метоксибензофуран-2-іл- $C(CH_3)=CH-$, або транс фуран-2-іл- $C\equiv N$.

(iii) В межах взятих вище кращих груп II, III, і IV, ще краща група, і навіть ще краща і особливо краща група, розглянута тут, і ще особливо найкраща група включає сполуки, в яких Ar^2 являє собою арил. Переважно, замісники в арильному кільці незалежно обрані з необов'язково заміщеного фенілу, алкілу, алкокси, гало, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного циклоалкенілокси, необов'язково заміщеного гетероаралкілокси, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного фенілкарбоніламіно, або метилendioкси. Ще краще, якщо Ar^2 являє собою феніл, 4-біфеніл, 3-біфеніл, 4-трет-бутилфеніл, 4-пірол-1-ілфеніл, 4-(піридин-3-іл)феніл, 4-(піридин-2-іл)феніл, 4-(бензоїламіно)феніл, 2,4-дифторфеніл, 3,4-метилendioксифеніл, 3,4-диметоксифеніл, 3,5-диметоксифеніл, 3,4-дифторфеніл, 2,5-диметилфеніл, 2,3-дихлорфеніл, 2,3-диметилфеніл, 4-хлоро-2-метоксифеніл, 3-етоксифеніл, 4-метокси-2-метилфеніл, 3-фтор-4-метоксифеніл, 2-(тіофен-2-ілметокси)феніл, 3-(тіофен-2-ілметокси)-феніл, 2-біфеніл, нафт-1-іл, 2-пірол-1-іл-феніл, 4-фторнафт-1-іл, 3-МеО-нафт-2-іл, 2-МеО-нафт-1-іл, нафт-2-іл, 4-(2-піридин-4-ілтіазол-5-іл)феніл, 4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)тіазол-5-іл]-феніл, 4-(2-піридин-4-іламінотіазол-5-іл)феніл, 4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл, 4-(4-гідроксипіридин-1-іл)феніл, 4-(4-морфолін-4-ілметилтіазол-2-іл)феніл, 4-[2-(4-метилпіперазин-1-ілметил)тіазол-5-іл]феніл, 1-метоксинафт-2-іл, 3'-(2-гідроксиетил)біфен-4-іл, 3'-(2-гідроксиетил)біфен-3-іл, 2'-(2-гідроксиетил)біфен-4-іл, 2'-(2-гідроксиетил)біфен-3-іл або 4-[4-(2-морфолін-4-ілметил)тіазол-5-іл]феніл. Ще краща група, і навіть ще краща і особливо краща група, розглянута тут, і ще особливо найкраща група включає сполуки, в яких Ar^2 являє собою гетероарил. Переважно, Ar^2 являє собою гетероарил, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно обраними з алкілу, гало, галоалкілу, алкокси, алкоксиалкілу, гідроксиалкокси, гідроксиалкоксиалкілу, алкоксиалкілокси, алкоксиалкілоксиалкілу, аміноалкіл, аміноалкокси, галоалкокси, галоалкоксиалкілу, необов'язково заміщеного фенілалкілу, необов'язково заміщеного фенілоксиалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероаралкілокси, необов'язково заміщеного гетероариллоксиалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілокси, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілалкілокси, -алкілен- $S(O)_nR^a$ (де n

має значення від 0 до 2, а R^a являє собою гідроксиалкіл або необов'язково заміщений феніл), -алкілен- NR^e -алкілен- $CONR^cR^d$ (де R^c являє собою гідроксил, а R^d і R^e є незалежно водень або алкіл), чи карбоксиалкіламіноалкіл.

Краще, якщо Ar^2 являє собою тіофен-2-іл, піридин-3-іл, хінолін-6-іл, бензотіазол-2-іл, бензоксазол-2-іл, бензофуран-2-іл, бензофуран-5-іл, бензотієн-2-іл, фуран-2-іл, 1H-бензімідазол-2-іл, 1H-пірол-2-іл, тіазол-2-іл, 1H-індол-2-іл, 1H-індол-5-іл, 1H-індол-3-іл, хінолін-3-іл, хінолін-8-іл, 1H-індазол-3-іл, 1H-бензотриазол-5-іл, ізохінолін-1-іл, ізохінолін-3-іл, хіноксалін-2-іл, хінолін-2-іл, 1H-бензімідазол-5-іл, хінолін-1-іл, піридин-2-іл, піридин-2-іл, хінолін-2-іл, фуран-3-іл, тіофен-2-іл, або тіофен-3-іл, ще краще, бензофуран-2-іл, або бензотієн-2-іл, який необов'язково заміщений одним або двома замісниками, які щойно були описані в параграфі вище.

Навіть ще краще, якщо Ar^2 являє собою бензофуран-2-іл і є однозаміщений в 3-, 4- або 5-положеннях або двозаміщений в 4- і 7-положеннях, краще бензофуран-2-іл, однозаміщений в 3- або 5-положеннях замісником, який щойно був описаний в параграфі вище. Найкраще, якщо замісниками є незалежно обрані з хлоро, фтор, трифторметилу, метилу, етилу, метокси, 1-циклопропілпіридин-4-ілокси, 1-(2,2,2-трифторетил)піридин-4-ілокси, N,N-диметиламінометилу, N,N-діетиламінометилу, 2-метоксиетоксиметилу, феноксиметилу, 2-метоксиетокси, 2-морфолін-4-ілетокси, піридин-3-іл метокси, 2-гідроксиетокси, 2-N,N-диметиламіноетокси, метоксиметилу, 3-і пропоксиметилу, морфолін-4-ілметилу, 3-гідроксипропілоксиметилу, 2-фторфеноксиметилу, 3-фторфеноксиметилу, 4-фторфенокси-метилу, 3-метоксипропілоксиметилу, піридин-4-ілоксиметилу, 2,4,6-трифторфеноксиметилу, 2-оксопіридин-1-ілметилу, 2,2,2-трифторетоксиметилу, 4-імідазол-1-ілфеноксиметилу, 4-[1,2,4-триазин-1-ілфеноксиметилу, 2-фенілетилу, піролідін-1-ілметилу, піридин-1-ілметилу, 4-трифторметилпіридин-1-іл метилу, 3,3,3-трифторпропілоксиметилу, 4-фторфенілтіометилу, 4-фторфенілсульфінілметилу, 4-фторфенілсульфонілметилу, піридин-3-ілметилоксиметилу, тетрагідропіран-4-ілокси, 2,2,2-трифторетилокси, 2-піролідін-1-ілетилокси, піридин-4-ілокси, N-метил-N-бензиламінометилу, N-метил-N-2-фенілетиламінометилу, 3-гідроксипропілтіометилу, 3-гідроксипропілсульфінілметилу, 3-гідроксипропілсульфоніл-метилу, N-метил-N-2-індол-3-ілетиламінометилу, 2-(4-трифторметилфеніл)етилу, 2-(3-трифторметоксифеніл)етилу, N-гідроксиамінокарбоніл-метиламінометилу, або 3-(2-карбоксиетиламіно-метилу).

Навіть ще краще, якщо Ar^2 являє собою бензофуран-2-іл, який заміщений в 3-положенні N,N-диметиламінометилом, N,N-діетиламінометилом, 2-фторфеноксиметилом, 3-

фторфеноксиметилом, 4-фторфеноксиметилом, піридин-4-ілоксиметилом, 2,4,6-трифторфеноксиметилом, 2-оксопіридин-1-ілметилом, 2,2,2-трифторетокси-метилом, 4-імідазол-1-ілфенокси-метилом, 4-[1.2.4]-триазин-1-іл-феноксиметилом, 2-фенілетилом, 3-гідроксипропілоксиметилом, 2-метоксиетилоксиметилом, піролідін-1-ілметилом, піперидин-1-ілметилом, 4-трифторметил-піперидин-1-ілметилом, 4-метил піперазин-1-ілметилом, 3,3,3-трифторпропілоксиметилом, 4-фторфенілтіометилом, 4-фторфенілсульфінілметилом, 4-фторфенілсульфонілметилом, 2-(3-трифторметоксифенілетилом)-, N-метил-N-бензил-амінометилом, N-метил-N-2-фенілетиламінометилом, 3-гідроксипропілтіометилом, 3-гідроксипропілсульфінілметилом, 3-гідроксипропілсульфонілметилом, N-метил-N-2-індол-3-ілетиламінометилом, 2-(4-трифторметилфеніл)етилом, N-гідроксиамінокарбоніл-метиламінометилом, або 2-карбокситиламіно-метилом.

Навіть ще краще, якщо Ar^2 являє собою бензофуран-2-іл, який заміщений в 5-положенні 1-циклопропілпіперидин-4-ілокси, піперидин-4-ілокси, тетрагідропіран-4-ілокси, 2,2,2-трифторетокси, 2-піролідін-1-ілетилокси, або 1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-ілокси.

Навіть ще краще, якщо Ar^2 є 7-хлоро-4-метилбензофуран-2-іл, 4-метил-бензофуран-2-іл, 7-фтор-4-метилбензофуран-2-іл, або 7-фтор-4-феноксиметилбензофуран-2-іл.

Навіть ще краще, якщо Ar^2 являє собою тіофен-2-іл, піридин-3-іл, 5-фенілтіофен-2-іл, хінолін-6-іл, 4-фенілтіазол-2-іл, бензотіазол-2-іл, бензоксазол-2-іл, фуран-2-іл, 1H-бензімідазол-2-іл, 1H-пірол-2-іл, 4-(піридин-4-іл)-тіазол-2-іл, 1H-індол-5-іл, 1H-індол-3-іл, хінолін-3-іл, хінолін-8-іл, 1H-індазол-3-іл, 1H-бензотриазол-5-іл, ізохінолін-1-іл, ізохінолін-3-іл, хіноксалін-2-іл, хінолін-2-іл, 1H-бензімідазол-5-іл, 1-метил-індол-3-іл, 4-MeO-хінолін-2-іл, хінолін-4-іл, 4-гідроксихінолін-2-іл, піридин-2-іл, 3-гідроксипіридин-2-іл, 6-гідроксипіридин-2-іл, 6-(4-нітрофенокси)піридин-2-іл, 4-(2-метоксиетокси)хінолін-2-іл, 4-(2-диметиламіноетокси)хінолін-2-іл, 6-бромопіридин-2-іл, 5-бромопіридин-3-іл, 4-метоксихінолін-2-іл, 5-фенілпіридин-3-іл, 6-бензилоксипіридин-2-іл, 6-(2-метилпропілокси)-піридин-2-іл, 6-(2-фенілетилокси)піридин-2-іл, 4-(3,3,3-трифторпропілокси)хінолін-2-іл, 5-тіофен-3-ілпіридин-3-іл, 6-(4-ацетиламінофенокси)-піридин-2-іл, 6-(4-амінофенокси)-піридин-2-іл, або 5-(4-диметиламінофеніл)піридин-3-іл.

V. Іншу групу сполук за Формулою (I), яким слід надати перевагу, утворюють сполуки, в яких Ar^2 являє собою гетероарил. Переважно, Ar^2 являє собою гетероарил, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно обраними з алкілу, гало, галоалкілу, алкокси, алкоксиалкілу, гідроксиалкокси, гідроксиалкоксиалкілу, алкоксиалкілокси, алкоксиалкілоксиалкілу, аміноалкілу,

аміноалкокси, галоалкокси, галоалкоксиалкілу, необов'язково заміщеного феніалкілу, необов'язково заміщеного фенілоксиалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероаралкілокси, необов'язково заміщеного гетероарилоксиалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілокси, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілалкілокси, -алкілен-S(O)_nR^a (де n має значення від 0 до 2, а R^a являє собою гідроксиалкіл або необов'язково заміщений феніл), -алкілен-NR^e-алкілен-CONR^cR^d (де R^c являє собою гідроксил, а R^d і R^e є незалежно водень або алкіл), або карбоксіалкіламіноалкілу.

Ще краще, якщо Ar^2 являє собою тіофен-2-іл, піридин-3-іл, хінолін-6-іл, бензотіазол-2-іл, бензоксазол-2-іл, бензофуран-2-іл, бензофуран-5-іл, бензотієн-2-іл, фуран-2-іл, 1H-бензімідазол-2-іл, 1H-пірол-2-іл, тіазол-2-іл, 1H-індол-2-іл, 1H-індол-5-іл, 1H-індол-3-іл, хінолін-3-іл, хінолін-8-іл, 1H-індазол-3-іл, 1H-бензотриазол-5-іл, ізохінолін-1-іл, ізохінолін-3-іл, хіноксалін-2-іл, хінолін-2-іл, 1H-бензімідазол-5-іл, хінолін-1-іл, піридин-2-іл, піридин-2-іл, хінолін-2-іл, фуран-3-іл, тіофен-2-іл, або тіофен-3-іл, ще краще бензофуран-2-іл, або бензотієн-2-іл, який необов'язково заміщений одним або двома замісниками, щойно описаними в параграфі вище.

Навіть ще краще, якщо Ar^2 являє собою бензофуран-2-іл і є однозаміщений в 3, 4 або 5-му положенні або двозаміщений в 4 і 7 положеннях, переважно бензофуран-2-іл є однозаміщений в 3 або 5 положенні замісником, щойно описаним в параграфі вище. Краще надати перевагу замісникам, що обрані незалежно з хлоро, фтор, трифторметилу, метилу, етил, метокси, і-циклопропілпіперидин-4-ілокси, 1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-ілокси, N,N-диметиламінометилу, N,N-діетиламінометилу, 2-метоксиетоксиметилу, феноксиметилу, 2-метоксиетокси, 2-морфолін-4-ілетокси, піридин-3-іл метокси, 2-гідроксиетокси, 2-N,N-диметиламіноетокси, метоксиметилу, 3-і-пропоксиметилу, морфолін-4-ілметилу, 3-гідроксипропілоксиметилу, 2-фторфеноксиметилу, 3-фторфеноксиметилу, 4-фторфенокси-метилу, 3-метоксипропілоксиметилу, піридин-4-ілоксиметилу, 2,4,6-трифторфеноксиметилу, 2-оксопіридин-1-ілметилу, 2,2,2-трифторетоксиметилу, 4-імідазол-1-ілфеноксиметилу, 4-[1.2.4]-триазин-1-ілфеноксиметилу, 2-фенілетилу, піролідін-1-ілметилу, піперидин-1-ілметилу, 4-трифторметилпіперидин-1-ілметилу, 4-метилпіперазин-1-ілметилу, 3,3,3-трифторпропілоксиметилу, 4-фторфенілтіометилу, 4-фторфенілсульфінілметилу, 4-фторфенілсульфонілметилу, піридин-3-ілметилоксиметилу, тетрагідропіран-4-ілокси, 2,2,2-трифторетилокси, 2-піролідін-1-ілетилокси, піперидин-4-ілокси, N-метил-N-бензиламінометилу, N-метил-N-2-фенілетиламінометилу, 3-гідроксипропілтіометилу, 3-гідроксипропілсульфінілметилу, 3-

гідроксипропілсульфоніл-метилу, N-метил-N-2-індол-3-ілетиламінометилу, 2-(4-трифторметилфеніл)етилу, 2-(3-трифторметоксифеніл)етилу, N-гідроксиамінокарбоніл-метиламінометилу, або 3-(2-карбоксиетиламіно-метилу).

Навіть ще краще, якщо Ar^2 являє собою бензофуран-2-іл, який заміщений в 3-положенні N,N-диметиламінометилом, N,N-діетиламінометилом, 2-фторфеноксиметилом, 3-фторфеноксиметилом, 4-фторфеноксиметил, піридин-4-ілоксиметилом, 2,4,6-трифторфеноксиметилом, 2-оксопіридин-1-ілметилом, 2,2,2-трифторетокси-метилом, 4-імідазол-1-ілфеноксиметилом, 4-[1.2.4-триазин-1-іл-феноксиметилом, 2-фенілетилом, 3-гідроксипропілоксиметилом, 2-метоксиметилоксиметилом, піролідин-1-ілметилом, піперидин-1-іл метилом, 4-трифторметил-піперидин-1-ілметилом, 4-метилпіперазин-1-ілметилом, 3,3,3-трифторпропілоксиметилом, 4-фторфенілтіометилом, 4-фторфенілсульфінілметилом, 4-фторфенілсульфонілметилом, 2-(3-трифторметоксифеніл)етилу)-, N-метил-N-бензил-амінометилом, N-метил-N-2-фенілетиламінометилом, 3-гідроксипропілтіометилом, 3-гідроксипропілсульфініл-метилом, 3-гідроксипропілсульфонілметилом, N-метил-N-2-індол-3-ілетиламінометилом, 2-(4-трифторметилфеніл)етилом, N-гідроксиамінокарбоніл-метиламінометилом, або 2-карбоксипропілметилом, якщо Ar^2 являє собою бензофуран-2-іл, який заміщений в 5-положенні і-циклопропілпіперидин-4-ілокси, піперидин-4-ілокси, тетрагідропіран-4-ілокси, 2,2,2-трифторетокси, 2-піролідин-1-ілетилокси, або 1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-ілокси.

Навіть ще краще, якщо Ar^2 являє собою 7-хлоро-4-метилбензофуран-2-іл, 4-метилбензофуран-2-іл, 7-фтор-4-метилбензофуран-2-іл, або 7-фтор-4-феноксиметилбензофуран-2-іл.

Навіть ще краще, якщо Ar^2 являє собою тіофен-2-іл, піридин-3-іл, 5-фенілтіофен-2-іл, хінолін-6-іл, 4-фенілтіазол-2-іл, бензотіазол-2-іл, бензоксазол-2-іл, фуран-2-іл, 1Н-бензімідазол-2-іл, 1Н-пірол-2-іл, 4-(піридин-4-іл)-тіазол-2-іл, 1Н-індол-5-іл, 1Н-індол-3-іл, хінолін-3-іл, хінолін-8-іл, 1Н-іназол-3-іл, 1Н-бензотриазол-5-іл, ізохінолін-1-іл, ізохінолін-3-іл, хіноксалін-2-іл, хінолін-2-іл, 1Н-бензімідазол-5-іл, 1-метил-індол-3-іл, 4-МеО-хінолін-2-іл, хінолін-4-іл, 4-гідроксихінолін-2-іл, піридин-2-іл, 3-гідроксипіридин-2-іл, 6-гідроксипіридин-2-іл, 6-(4-нітрофенокси)піридин-2-іл, 4-(2-метоксиетокси)хінолін-2-іл, 4-(2-диметиламіноетокси)хінолін-2-іл, 6-бромопіридин-2-іл, 5-бромопіридин-3-іл, 4-метоксихінолін-2-іл, 5-фенілпіридин-3-іл, 6-бензилоксипіридин-2-іл, 6-(2-метилпропілокси)-піридин-2-іл, 6-(2-фенілетилокси)піридин-2-іл, 4-(3,3,3-трифторпропілокси)хінолін-2-іл, 5-тіофен-3-ілпіридин-3-іл, 6-(4-ацетиламінофенокси)-піридин-2-іл, 6-(4-амінофенокси)-піридин-2-іл, або 5-(4-диметиламінофеніл)піридин-3-іл.

В межах вказаних вище кращих груп II, III, IV і Y, і ще кращих груп, і навіть ще кращих і особливо кращих груп, розглянутих тут, найкраща група, якій слід надати перевагу, включає сполуки, в яких Y являє собою прямий алкілен, краще етилен або n-пропілен, краще етилен.

В межах вказаних вище кращих груп II, III, IV і Y, і ще кращих груп, і навіть ще кращих і особливо найкращих груп, розглянутих тут, ще одна група сполук, якій найбільше слід надати перевагу, включає сполуки, в яких Y являє собою розгалужений алкілен, переважно $-CH(C_2H_5)CH_2-$, $-CH(i-C_3H_7)CH_2-$, або $-CH(CH_3)CH_2-$ і стереохімію в хіральному вуглеці (S). Краще надати перевагу Y, що являє собою $-CH(C_2H_5)CH_2-$.

В межах вказаних вище кращих груп II, III, IV і Y, і ще кращих груп, і навіть ще кращих і особливо кращих груп, розглянутих тут, ще одна група сполук, якій найбільше слід віддати перевагу, включає сполуки, в яких Y являє собою $-CH_2CH(CH_3)-$ і стереохімію в хіральному вуглеці e (R). В межах вказаних вище кращих груп II, III, IV і Y, і ще кращих груп, і навіть ще кращих і особливо найкращих груп, розглянутих тут, ще одна група сполук, якій найбільше слід віддати перевагу, включає сполуки, в яких Y являє собою $-CH(CH_2R)CH_2-$ або $-CH(CH_2CH_2R')CH_2-$, де R' являє собою алкілтію, алкілсульфоніл, необов'язково заміщений фенілалкілтію, необов'язково заміщений фенілалкілсульфоніл, гідрокси, або необов'язково заміщений фенокси, краще, феніл, фенокси, 4-хлорофеніл, циклогексил, бензилтію, бензилсульфоніл, метилтію, метилсульфоніл, або гідрокси. Формулою (I), яким слід надати перевагу, де X являє собою -O-, а R¹ і R³ є водень, Ar¹ - фенілен, Ar² - аралкеніл, Y являє собою розгалужений алкілен, а -CONHOH і X знаходяться в 1 і 4 положенні феніленового кільця. Переважно, Ar² являє собою транс феніл-CH=CH-, де феніл являє собою необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно обраними з алкілу, алкокси, метилендіокси, або гідроксилу.

Межі термінів сполук, що входять вище до складу груп II-V, визначені в розділі "Визначення" цієї Заявки.

Посилання на кращі втілення, наведені вище, було зроблено для того, щоб включити всі комбінації окремих і кращих груп, якщо не обумовлено щось інше.

Загальний синтез

Сполуки цього винаходу можуть бути отримані за допомогою методів, описаних у схемах реакцій, що наведено нижче.

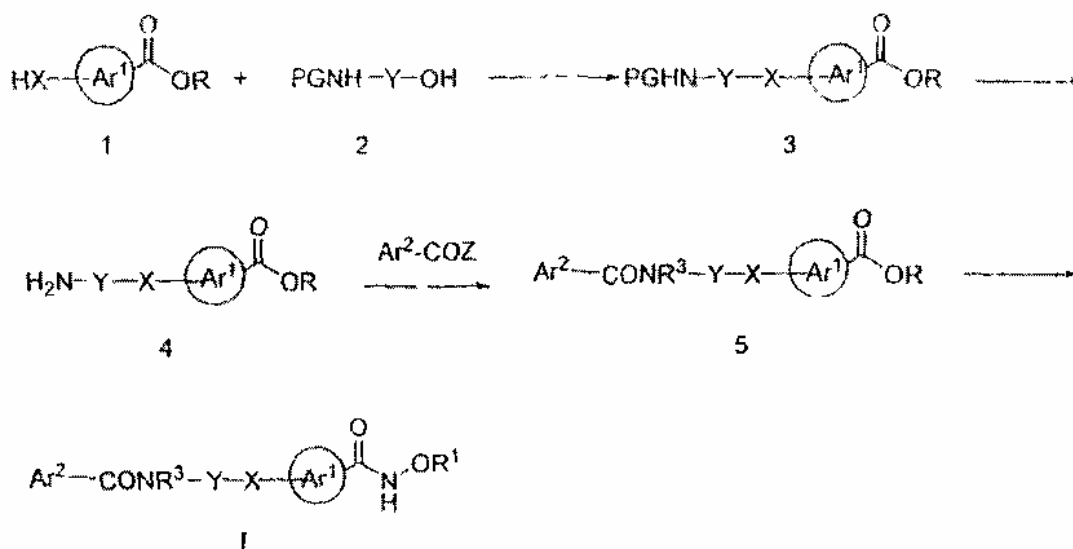
Вихідні матеріали і реагенти, які використовуються для отримання цих сполук, є або доступними від комерційних постачальників, таких як Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Bachem (Torrance, Calif.), або Sigma (St. Louis, Mo.), або можуть бути приготовлені за допомогою методів, добре відомих пересічному фахівцю в цій галузі, якщо дотримуватись методик, наведених у посиланнях, таких як Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon

Compounds, Volumes 1-5 and Supplemental (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition) and Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Ці схеми є лише поясненнями до певних методів, за допомогою яких сполуки цього винаходу можуть бути синтезовані, і різні модифікації цих схем можуть бути здійснені, і це буде запропоновано зробити кожному, хто має посилання на це розкриття. Вихідні матеріали і проміжні продукти реакції можуть бути виділені і очищені, якщо бажано, за допомогою традиційних методик, включаючи фільтрування, дистиляцію, кристалізацію, хроматографію тощо, що не обмежує

застосування інших методик. Такі матеріали можуть бути описані за допомогою традиційних засобів, включаючи фізичні константи та спектральні дані.

Якщо не обумовлено щось протилежне, реакції, описані тут, відбуваються при атмосферному тиску в проміжку значень температури від, приблизно, -78°C до, приблизно, 150°C , краще - приблизно від 0°C до, приблизно, 125°C , і, найкраще, при кімнатній температурі (або температурі оточуючого середовища), наприклад, біля 20°C . Сполуки за Формулою (I), в яких X являє собою -O- або $-\text{S}(\text{O})_n-$, де n має значення від 0 до 2, а інші групи, як описано в розділі "Суть Винаходу", можуть бути отримані за допомогою методики, що наведена та описана нижче на Схемі А.

Схема А



Реакція сполуки за Формулою 1, де R є алкіл, X є -O- або -S-, і Ar^1 має значення, як визначено в Суті Винаходу, з аміноспиртом за Формулою 2, де PG є прийнятна амінозахисна група, забезпечує сполуку за Формулою 3. Реакція відбувається в присутності трифенілфосфіну і діізопропілазодикарбоксилату в прийнятному органічному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, тощо.

Сполуки за Формулою 1, такі як метил 4-гідроксибензоат, метил 4-меркаптобензоат, і метил 3-гідроксиізоксазол-5-карбоксилат, є комерційно доступними. Сполуки за Формулою 2 можна отримати з комерційно доступних аміноспиртів за допомогою реакції взаємодії аміну з прийнятною амінозахисною групою, такою як бензилоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл і т.п. за умов реакції, що добре відомі в галузі. Детальний опис прийнятних амінозахисних груп і умов реакції для їх отримання можна знайти в T.W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. 1981, яка наведена тут у повному обсязі як посилання.

Аміноспирти, такі як 2-етаноламін, 2-аміно-1-

пропанол, 2-метиламіноетанол, 2-аміно-2-метил-1-пропанол, 2-аміно-1-пропанол, 4-аміно-2-бутанол, і 1-аміно-2-бутанол є комерційно доступними. Крім того, сполуки за Формулою 2, можна виготовити з комерційно доступних амінокислот шляхом захищення аміногруп за допомогою прийнятних захисних груп з подальшим відновленням кислотної групи до гідроксильної групи за допомогою прийнятного відновника за умов, що добре відомі з рівня техніки. Якщо бажано отримати сполуки за Формулою (I), в яких X являє собою $-\text{SO}_2$, відповідна сполука за Формулою 3, в якій X являє собою -S-, може бути оброблена окиснювачем, таким як OXONE®, m-хлоропербензойна кислота тощо.

Видалення амінозахисної групи зі сполуки за Формулою 3 забезпечує сполуку за Формулою 4. Умови реакції, які використовуються для відщеплення амінозахисної групи, залежать від природи захисної групи. Наприклад, якщо захисною групою є трет-бутоксикарбоніл, вона видалється в умовах кислотної реакції. Прийнятними кислотами є трифтороцтова кислота, соляна кислота, і т.п. у прийнятному органічному

розчиннику, такому як метанол, діоксан, тетрагідрофуран, тощо. Якщо захисною групою є бензил або бензилоксикарбоніл, вона видаляється в умовах реакції каталітичної гідрогенізації. Прийнятними каталізаторами є каталізatori на основі паладію та інші каталізatori, добре відомі в галузі. Інші умови реакцій, прийнятних для її видалення, можна знайти в T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981. Реакції здійснюють в інертному органічному розчиннику метиленхлориді, тетрагідрофурані, діоксані, тощо.

Реакція 4 з кислотою або похідними кислоти (наприклад, галогенангідрідами) за Формулою Ar^2-COZ , де Z є гідрокси або гало, забезпечує сполуку за Формулою 5. Крім того, умови реакції, які застосовують, залежать від природи Z групи. Якщо Z - гідрокси, реакція, як правило, проходить в присутності прийнятної зв'язуючої речовини, наприклад, бензотриазол-1-ілокситриспіролідинофосфонію гексафторфосфату (PyBOP®), O-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметил-уронію гексафторфосфату (HBTU), O-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметил-уронію гексафторфосфату (HATU), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімиду гідрохлориду (EDC. HCl), або 1,3-дициклогексилкарбодіімиду (DCC), необов'язково в присутності 1-гідроксибензотриазолу гідрату (HOBT. H₂O), і основи, такої як N,N-диізопропілетиламін, триетиламін, N-метилморфолін, тощо. Реакцію, як правило, проводять при температурі від 20 до 30°C, переважно при приблизно 25°C, для завершення реакції потрібно від 2 до 24 годин. Прийнятні реакційні розчинники - це інертні органічні розчинники, такі як галогенізовані органічні розчинники (наприклад, метилен хлорид, хлороформ, тощо), ацетонітрил, N,N-диметилформамід, діоксан, тетрагідрофуран, тощо. Також можна використовувати розчинники, такі як O-вак-Н₂O, тетрагідрофуран, діоксан, метанол або N,N-диметилформамід.

Якщо Ar^2COZ є галогенангідрид, реакцію проводять у присутності прийнятної основи (напр., триетиламіну, диізопропілетиламіну, піридину, тощо). Прийнятні реакційні розчинники - це полярні органічні розчинники, такі як тетрагідрофуран, ацетонітрил, N,N-диметилформамід (DMF), дихлорметан, або будь-які прийнятні їх суміші. Галогенангідрид, такий як хлорангідрид, може бути отриманий за допомогою реакції відповідних кислот з галогенуючим агентом, таким як оксаліл хлорид, тіоніл хлорид, оксихлорид фосфору, тощо. Кислоти за Формулою Ar^2COZ є або комерційно доступними, або вони можуть бути виготовлені з комерційно доступних вихідних матеріалів за допомогою методів, відомих в галузі. Наприклад, бензойна кислота, корична кислота, фенілоцтова кислота, нікотинава кислота, ізонікотинава кислота, 3-метилбензофуран-2-карбонова кислота, і бензофуран-2-карбонова кислота є комерційно доступними. Інші кислоти, такі як 3-феноксиметилбензофуран-2-карбонову кислоту, можна легко приготувати з комерційно доступної

3-метилбензофуран-2-карбоної кислоти, спочатку перетворивши її на 2-бромометилбензофуран-2-карбонову кислоту (шляхом її бромовання за допомогою N-бромосукциніміду за умов, що є загальновідомі в галузі), а потім реакцією з фенолом Сполуку 5, в якій R^3 - це водень, можна необов'язково перетворювати у відповідну сполуку за Формулою 5, в якій R^3 не є водень, за допомогою її реакції з алкілюючим агентом за умов, що є загальновідомими в галузі.

Після цього Сполуку 5 перетворюють в сполуку за Формулою (1) за допомогою реакції з водним гідроксиламіном в присутності основи, такої як гідроксид натрію і суміші органічних розчинників, таких як тетрагідрофуран і метанол. Крім того, кислотна група в 5 спочатку активується прийнятним зв'язуючим агентом, таким як i-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімиду гідрохлорид (EDC. HCl), або 1,3-дициклогексилкарбодіімід (DCC), необов'язково в присутності 1-гідроксибензотриазолу гідрату (HOBT. H₂O) в прийнятному органічному розчиннику, такому як диметилформамід, тощо, а потім, реагуючи з гідроксиламіну гідрохлоридом в присутності основи, такої як N,N-диізопропілетиламін, триетиламін, N-метилморфолін, тощо Сполуки за Формулою (1) можна також приготувати зі сполуки 5 за допомогою методів, висвітлених в U.S. Patent 5,998,412, розкриття якого включено тут у повному обсязі. Сполука за Формулою (1) може бути перетворена в інші сполуки за Формулою (1). Наприклад, сполука за Формулою (1), де Ar^1 - це фенілен, X являє собою -O-, Y - це етилен, Ar^2 являє собою 3-диметиламінометилбензофуран-2-іл, R^1 і R^3 - це водень, може бути приготовлена за допомогою реакції сполук за Формулою 4, де Ar^1 - фенілен, X являє собою -O-, Y - етилен, і R - це алкіл з 3-метилбензофуран-2-карбонова кислота, як описано вище, для того щоб отримати сполуку за Формулою 5, де Ar^2 являє собою 3-метилбензофуран-2-іл. Бромовання метильної групи за допомогою прийнятного бромуючого агента, такого як N-бромосукцинімід, а потім реакцією з диметиламіном забезпечує отримання відповідної 3-диметиламінобензофуран-2-ільної сполуки, яку потім перетворюють на бажану сполуку за умов, що описані вище.

Використання

Сполуки цього винаходу є інгібіторами деацетилазних ферментів гістонів і, таким чином, є корисними при лікуванні проліферативних захворювань, таких як рак, а саме рак легень, прямого кишківника, гостра мієлогенна лейкемія (ГМЛ), мієломоноцитарна лейкемія (ММЛ), шкіри, грудей, яєчників, передміхурової залози, печінки, мозку і шкіри, псоріазу, фібропроліферативних розладів, таких як фіброз печінки, проліферативних розладів гладеньких м'язів, таких як атеросклероз і рестеноз, запальних хвороб, таких як артрит, хвороб, що включають ангіогенез, таких як рак, діабетична ретинопатія, гемопоетичних розладів, таких як анемія, грибкових, паразитарних і бактеріальних інфекцій,

вірусних інфекцій, аутоімунних захворювань, таких як артрит, розсіяний склероз, "вовчак" (люпус), алергії, астма, алергічні риніти, при трансплантації органів, а також біполярні розлади. Крім того, сполуки цього винаходу є корисними при лікуванні інфекційного гепатиту С.

Тестування

Здатність сполук цього винаходу інгібувати деацетилазні ферменти гістонів може бути визначена в дослідженнях *in vitro* і *in vivo*, як описано нижче в біологічних тестах на Прикладах 1 і 2. Нсв-активність сполук цього винаходу було визначено за допомогою нсв-реплікон тесту в Джорджтаунському Університеті. Сполуки можуть також бути протестовані на нсв активність за допомогою реплікон-тесту, описаного у Korner, V. L. et al., Science 1999 Jul 2:285 (5424):! 10-3.

Застосування і Фармацевтичні Композиції

Загалом, сполуки цього винаходу можуть бути введені в терапевтично ефективній кількості за допомогою будь-якого із прийнятих способів введення засобів, що мають подібне застосування. Дійсна кількість сполук цього винаходу, тобто, активного інгредієнту, буде залежати від цілої низки чинників, таких як ступінь тяжкості хвороби, що потребує лікування, вік і відносний стан здоров'я суб'єкта, ефективність сполук, що застосовуються, спосіб введення і форма лікарського засобу, та інших чинників.

Терапевтично ефективна кількість сполук за Формулою (I) може варіювати в межах приблизно 0.1-50мг на кілограм ваги тіла реципієнта протягом одного дня; переважно, приблизно, 0.5-20мг/кг/день. Таким чином, для введення особі, маса тіла якої становить 70кг, найкраще, якщо доза становитиме приблизно від 35мг до 1.4г протягом одного дня.

Загалом, сполуки цього винаходу можуть бути введені як фармацевтичні композиції будь-яким з наступних способів: перорального, системного (наприклад, трансдермально, інтраназально або за допомогою супозиторіїв), або парентерального (наприклад, внутрішньом'язово, внутрішньовенно або підшкірно) введення. Кращим способом введення є пероральне або парентеральне з використанням прийнятного щоденного режиму дозування, який може бути узгоджений зі ступенем хвороби. Пероральні композиції можуть мати форму таблеток, драже, капсул, напівтвердих препаратів, порошків, препаратів, що забезпечують пульсуюче вивільнення, розчинів, суспензій, еліксирів, аерозолів або будь-яких інших прийнятних композицій.

Вибір технології приготування (форми) лікарського засобу залежить від різних чинників, таких як спосіб введення ліків (напр., для перорального застосування слід надати перевагу лікарським засобам, що мають вигляд таблеток, драже або капсул) та біологічна доступність лікарського засобу. До останнього часу фармацевтичні рецептури розробляли особливо для ліків, що виявляли низьку біодоступність, основуючись на принципі, що біодоступність можна підвищити за рахунок збільшення площі поверхні, тобто зменшуючи розмір частинок.

Наприклад, U.S. Pat. No. 4,107,288 висвітлює фармацевтичну форму, що має розмір часточок, який варіює в інтервалі від 10 до 1,000нм, в яких активна речовина утримується на перехреснозв'язаному матриксі макромолекул. U.S. Pat. No. 5,145,684 висвітлює виготовлення фармацевтичної форми, в якій лікарська речовина розпилюється на наночасточки (середній розмір часточок становить 400нм) у присутності поверхневого модифікатора, а потім диспергується в рідкому середовищі, що дає фармацевтичну форму, яка виявляє надзвичайно високу біодоступність.

В основному, композиції складаються зі сполуки за Формулою (I) у поєднанні з щонайменше одним фармацевтично прийнятним наповнювачем. Прийнятні наповнювачі повинні бути нетоксичними, полегшувати введення лікарського засобу і не викликати зворотного ефекту проти терапевтичної дії сполук за Формулою (I). Такими наповнювачами можуть бути будь-які тверді, рідкі, напівтверді або, у випадку аерозольних композицій, газоподібні наповнювачі, що, як правило, є доступні для будь-якого фахівця галузі. Тверді фармацевтичні наповнювачі включають крохмаль, целюлозу, тальк, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, мальтозу, рисове борошно, крейду, силікагель, стеарат магнію, стеарат натрію, гліцеролу моностеарат, хлорид натрію, сухе знежирене молоко і т.п. Рідкі та напівтверді наповнювачі можуть бути обрані з гліцеролу, пропіленгліколю, води, етанолу та різних олій, включаючи продукти переробки нафти, олій тваринного, рослинного або синтетичного походження, напр., арахісової олії, соєвої олії, мінерального мастила, кунжутної олії, і т.п.

Кращими рідкими носіями, особливо для ін'єкційних розчинів, є вода, фізіологічний розчин, водний розчин декстрози і гліколі.

Стиснуті гази можуть бути використані для розпилення сполук цього винаходу, що мають форму аерозолів. Для цієї мети прийнятні інертні гази, такі як азот, двоокис вуглецю тощо.

Інші прийнятні фармацевтичні наповнювачі і їх формули описано в Remington's Pharmaceutical Sciences, edited by E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18th ed., 1990).

Кількість сполуки в композиції може варіювати значною мірою в широких межах, прийнятих в цій галузі. Як правило, композиція може містити, у вагових відсотках (від зв., %), від приблизно 0.01-99.99 зв. % сполуки за Формули (I) від загальної ваги композиції, з урахуванням того, що присутній один або кілька прийнятних фармацевтичних наповнювачів. Переважно, вміст сполуки становить приблизно 1-80% (від з.в.). Репрезентативні фармацевтичні рецептури, що містять сполуку за Формулою (I), описані нижче.

Як було встановлено раніше, сполуки цього винаходу можуть бути застосовані у поєднанні з відомими протираковими засобами. Такими відомими протираковими засобами є: модулятори естрогенового рецептора, модулятори андрогенового рецептора, модулятори ретиноїдного рецептора, цитотоксичні засоби,

антипроліферативні засоби, інгібітори пренілпротеїн трансферази, інгібітори HMG-CoA-редуктази, інгібітори ВІЛ-протеази, інгібітори зворотної транскриптази, інгібітори ДНК-метилтрансферази, та інші інгібітори ангиогенезу. Сполуки даного винаходу є особливо ефективними при застосуванні у поєднанні з променевою терапією. Кращі інгібітори ангиогенезу обираються з групи, до якої входять інгібітор тирозинкінази, інгібітор епідермального фактора росту, інгібітор фактора росту фібробластів, інгібітор тромбоцитарного фактора росту, інгібітор ММП (металопротеази матриксу), блокатор інтегрину, інтерферон- α , інтерлейкін-12, пентозану полісульфат, інгібітор циклооксигенази, карбоксиамідотриазол, комбретастатин А-4, скваламін, 6-О-хлороацетил-карбоніл)-фумагілол, талідомід, ангиостатин, тропонін-1, і антитіла до VEGF.

Кращими модуляторами естрогенового рецептора є тамоксифен і ралоксифен. "Модулятори естрогенового рецептора" належать до сполук, що припиняють або інгібують зв'язування естрогену з рецептором, незалежно від механізму. Приклади модуляторів естрогенового рецептора включають, але не обмежені ними, тамоксифен, ралоксифен, ідоксифен, LY353381, LY117081, тореміфен, фульвестрант, 4-[7-(2,2-диметил-1-оксопропокси-4-метил-2-[4-[2-(1-піперидиніл)етокси]феніл]-2Н-1-бензопіран-3-іл)-феніл-2,2-диметилпропаноат, 4,4'-дигідроксибензофенон-2,4-динітрофеніл-гідрозон, і SH640. Модулятори андрогенового рецептора" належать до сполук, які зупиняють або інгібують зв'язування андрогенів з рецептором, незалежно від механізму. Приклади модуляторів андрогенового рецептора включають фінастерид та інші інгібітори 5 α -редуктази, нілутамід, флутамід, бікалутамід, ліарозоль і абіратерону ацетат. Модулятори ретиноїдного рецептора" належать до сполук, які зупиняють або інгібують зв'язування ретиноїдів з рецептором, незалежно від механізму. Приклади таких модуляторів ретиноїдного рецептора включають бексаторен, третиніон, 13-цис-ретиноеву кислоту, 9-цис-ретиноеву кислоту, α -диформетилорнітин, ILX23-7553, транс-N-(4'-гідроксифеніл) ретинамід, і N-4-карбоксифеніл ретинамід.

"Цитотоксичні засоби" належить до сполук, що зумовлюють загибель клітин насамперед завдяки безпосередньому впливу на функціонування клітини або гальмуючи чи припиняючи мейоз, включають алкілюючі засоби, фактори некрозу пухлини, інтеркалятори, інгібітори мікротубуліну та інгібітори топоізомерази.

Приклади цитотоксичних засобів включають, але не обмежені ними, тирапазімін, сертенеф, кахектин, іфосфамід, тазонермін, лонідамін, карбоплатин, альтретамін, преднімустин, дибромодульцитол, ранімусти, фотемустин, неапластин, оксаліплатин, темозоломід, гептаплатин, естрамусти, імпротульфанду тозилат, трофосфамід, німусти, диброспід хлорид, пумітепа, лобаплатин, сатраплатин, профіромуцин, цисплатин, ірофульвен,

дексифосфамід, цис-аміндихлор(2-метил-піридин)платин, бензилгуанін, глюфосфамід, GPX100, (транс, транс, транс)-біс-му-(гексан-1,6-діамін)-му-[діамін-платина(II)]біс[діамін(хлоро)платина(II)]-тетрахлорид, диаризидинілспермін, миш'яку триоксид, 1-(11-додециламіно-10-гідроксиундецил)-3,7-диметилксантин, зорубіцин, ідарубіцин, даунорубіцин, бісантрен, мітоксантрон, пірарубіцин, пінафід, вальрубіцин, амрубіцин, антинеопластон, 3'-деаміно-3'-морфоліно-13-деоксо-10-гідроксикарміноміцин, анаміцин, галарубіцин, елінафід, MEN 10755, і 4-деметокси-3-деаміно-3-азиридиніл-4-метилсульфоніл-даунорубіцин (див. WO 00/50032).

Приклади інгібіторів мікротубуліну включають паклітаксел, віндезину сульфат, 3',4'-дидегідро-4'-деокси-8'-норвінкалейкобластин, доцетаксол, ризоксин, доластатин, мівобуліну ізотіонат, аурістатин, цематодин, RPR109881, BMS184476, вінфлунін, криптофіцин, 2,3,4,5,6-пентафтор-N-(3-фтор-4-метоксифеніл)бензолу сульфонамід, ангідровінбластин, N,N-диметил-L-валіл-L-валіл-N-метил-L-валіл-L-пролін-L-пролін-t-бутиламід, TDX258, і BMS188797.

Деякими прикладами інгібіторів топоізомерази є топотекан, гикаптамін, іринотекан, рубітекан, 6-етоксипропіоніл-3',4'-0-ексо-бензиліден-шартрезин, 9-метокси-N,N-диметил-5-нітропіразоло[3,4,5-кл]акридин-2-(6H)пропанамін, 1-аміно-9-етил-5-фтор-2,3-дигідро-9-гідрокси-4-метил-1H,12H-бензо[де]пірано[3',4':b,7']-індолізино[1,2b]хінолін-10,13(9H, 15H)діон, лютотекан, 7-[2-(N-ізопропіламіно)-етил]- (20S)камптотецин, BNP1350, BNPH100, BN80915, BN80942, етопозиду фосфат, теніпозид, собузоксан, 2'-диметиламіно-2'-деокси-етопозид, GL331, N-[2-(диметиламіно)етил]-9-гідрокси-5,6-диметил-6H-піродо[4,3-b]карбазол-1-карбоксамід, азулакрин, (5a, 5aB, 8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(диметиламіно)етил]-N-метиламіно]етил]-5-[4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл]-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофурано(3',4':6,7)колік(2,3-d)-1,3-діоксол-6-он, 2,3-(метилendioкси)-5-метил-7-гідрокси-8-метоксibenzo[c]-фенантридин, 6,9-біс[(2-аміноетил)-аміно]бензо[g]ізогвінолін-5,10-діон, 5-(3-амінопропіламіно)-7,10-дигідрокси-2-(2-гідроксиетиламінометил)-6H-піразоло[4,5,1-де]акридин-6-он, N-[1-[2(діетиламіно)етиламіно]-7-метокси-9-оксо-9H-тіоксантен-4-ілметил]формамід, N-(2-(диметиламіно)етил)акридин-4-карбоксамід, 6-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-3-гідрокси-7H-індено[2,1-c]хінолін-7-он, і димесна.

"Антипроліферативні засоби" включають антисмислові РНК- і ДНК-олігонуклеотиди, такі як G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231, і INX3001, і антиметаболіти, такі як еноцітабін, кармофур, тегафур, пентостатин, доксифлуридин, триметрексат, флударабін, капецитабін, галоцітабін, цитарабін оксфосфат, фостеабін, натрію гідрат, ральтитрексид, пальтитрексид, емітефур, тіазофуридин, децітабін, нолатрексид, пеметрексид, нельзабарин, 2'-деокси-2'-метиліденцитидин, 2'-фторметилден-2'-деоксицитидин, N-[5-(2,3-дигідро-

бензофурил)сульфоніл]-N'-(3,4-дихлорфеніл)сечовина, N6-[4-доксид-4-[N2-[2(E), 4(E)-тетрадекадієноіл]гліциламіно]-L-гліцеро-B-L-манно-гептопіранозил]-аденін, аплідін, ектейнасцидин, троксацитабін, 4-[2-аміно-4-оксо-4,6,7,8-тетрагідро-3N-піримідино[5,4-b][1,4]тіазин-6-іл-(S)-етил]-2,5-тієноіл-L-глутамінову кислоту, аміноптерин, 5-флюороурацил, аланозин, 11-ацетил-8-(карбамоїлоксиметил)-4-форміл-6-метокси-14-окса-1,11-діазатетра цикло(7.4.1.0.0)-тетрадека-2,4,6-трис-9-іловий естер оцтової кислоти, свансонін, лометрексол, декстразоксан, метионіназа, 2'-ціано-2'-деокси-N4-пальмітоїл-1-B-D-арабіно фуранозил цитозин, і 3-амінопіридин-2-карбоксальдегід тіосемікарбазон. "Антипроліферативні засоби" також включає моноклональні антитіла до факторів росту, інші, ніж ті, що наведено під визначенням "інгібітори ангіогенезу", такі як трастузумаб, і гени супресії пухлини, такі як p53, які можуть бути перенесені за допомогою рекомбінантних вірусних генів (наприклад, див. U.S. Pat. No. 6,069,134).

"Інгібітори HMG-CoA редуктази" належать до інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглутарил -CoA редуктази. Сполуки, які виявляють інгібіторну активність щодо HMG-CoA редуктази, можна легко ідентифікувати за допомогою тестів, загальновідомих у цій галузі. Наприклад, слід звернутись до методів аналізу, що описані або процитовані в U.S. Pat. No. 4,231,938 at col. 6, and WO 84/02131 at pp. 30-33. Терміни "інгібітор HMG-CoA редуктази" і "HMG-CoA редуктази інгібітор" мають одне й те ж значення при використанні у цьому винаході. Було встановлено (Int. J. Cancer, 20;97(6):746-50, 2002), що комбінаційна терапія за допомогою ловастатину, інгібітора HMG-CoA редуктази бутирату, індуктора апоптозу показала на мишачій моделі карциноми легень Левіса потенціюючу протипухлинну дію.

Приклади інгібіторів HMG-CoA редуктази, які можуть бути використані, включають, але не обмежені ними, ловастатин (MEVACOR®; див. U.S. Pat. Nos. 4,231,938; 4,294,926; 4,319,039), симвастатин (ZOCOR®; див. U.S. Pat. Nos. 4,444,784; 4,820,850; 4,916,239), правастатин (PRAVACHOL®; див. U.S. Pat. Nos. 4,346,227; 4,537,859; 4,410,629; 5,030,447 і 5,180,589), флувастатин (LESCOL®; див. U.S. Pat. Nos. 5,354,772; 4,911,165; 4,929,437; 5,189,164; 5,118,853; 5,290,946; 5,356,896), аторвастатин (LIPITOR®; див. U.S. Pat. Nos. 5,273,995; 4,681,893; 5,489,691; 5,342,952) і церівастатин (відомий також як ривастатин і BAYCHOL®; див. U.S. Pat. No. 5,177,080). Структурні формули цих та інших інгібіторів HMG-CoA редуктази, що можуть бути використані в даних методах, описано на стор. 87 в M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", Chemistry & Industry, pp. 85-89 (Feb. 5, 1996) і U.S. Pat. Nos. 4,782,084 and 4,885,314. Термін інгібітор HMG-CoA редуктази, як він тут використовується, включає всі фармацевтично прийнятні лактони і форми з "розкритими кислотами" (тобто, ті, де лактонне кільце розкривається і утворює вільну кислоту), а також

солі і естери сполук, що мають здатність інгібувати HMG-CoA редуктазу, і колхіцин використання таких солей, естерів, форм з "розкритими кислотами" та лактонів включені в межі цього винаходу.

У інгібіторів HMG-CoA-редуктази, де можуть існувати форми з "розкритими" кислотами, солі і естери, можуть переважно, утворюватись з розкритих кислот, і всі такі форми включені в значення терміну "інгібітор HMG-CoA редуктази", як він тут використовується. Переважно, інгібітор HMG-CoA редуктази обирається з ловастатину і симвастатину, і найкращим є симвастатин.

В цьому винаході, термін "фармацевтично прийнятні солі" стосовно інгібіторів HMG-CoA редуктази можуть означати нетоксичні солі використаних сполук у цьому винаході, що, як правило, отримують шляхом реакції вільної кислоти з прийнятними органічними або неорганічними основами, зокрема, тими, що утворюються з катіонами, такими як натрій, калій, алюміній, кальцій, літій, магній, цинк і тетраметиламоній, а також ті солі, що утворюються з аніонами, такими як аміак, етилендіамін, N-метилглуксамін, лізин, аргінін, орнітин, холін, N,N'-добензилетилендіамін, хлоропрокаїн, диетаноламін, прокаїн, N-бензилфенетиламін, l-р-хлоробензил-2-піролідін-1'-іл-метилбензімідазол, діетиламін, піперазин, і тріс(гідроксиметил) амінометан. Наступні приклади солей, що є інгібіторами HMG-CoA редуктази, включають, але не обмежені ними, ацетати, бензолсульфонати, бензоати, бікарбонати, бісульфати, бітартрати, борати, броміди, гідроксил кальцію, камсилати, карбонати, хлориди, клавуланати, цитрати, дигідрохлориди, гідроксиди, едисилати, естолати, есилати, фумарати, глюцептати, глюконати, глутамати, гліколіларсанілати, гексилрезорцинати, гідрабіаміни, гідроброміди, гідрохлориди, гідроксинафтоати, йодиди, ізотіонати, лактати, лактобіонати, лаурати, малати, малеати, манделати, мезилати, метилсульфати, мукати, напсилати, нітрати, олеати, оксалати, памоати, пальмітати, пантотенати, фосфат/дифосфати, полігалактуронати, саліцилати, стеарати, суберати, сульфатиди, тартрати, та трифосфати.

Інгібітори HMG-CoA редуктази, такі як ловастатин, які при всмоктуванні у кровоносне русло теплокровних тварин можуть розщеплюватись і, таким чином, вивільняти лікарський засіб, що дає змогу підвищувати терапевтичну ефективність ліків. Інгібітор преніл-протеїн-трансферази належить до сполук, які інгібують кожну або будь-яку комбінацію преніл-протеїн трансферазних ферментів, включаючи фарнезил-протеїн трансферазу (FPTase), геранілгераніл-протеїн трансферазу типу I (GGPTаза-I), і геранілгераніл-протеїн трансферазу типу-II (GGPTаза-II, також називається Rab GGPTаза). Приклади сполук, що інгібують преніл-протеїн трансферази, включають (+)-6-[аміно(4-хлорофеніл)(1-метил-1H-імідазол-5-іл)метил]-4-(3-хлорофеніл)-1-метил-2(1H)-хінолінон, (-)-6-[аміно(4-хлорофеніл)(1-метил-1H-імідазол-5-іл)метил]-4-(3-хлорофеніл)-1-метил-

2(1H)-хінолінон, (+)-6-[аміно(4-хлорофеніл)(1-метил-1H-імідазол-5-іл)метил]-4-(3-хлорофеніл)-1-метил-2(1H)-хінолінон, 5(S)-n-бутил-1-(2,3-диметилфеніл)-4-[1-(4-ціанобензил)-5-імідазолілметил]-2-піперазінон, (S)-1-(3-хлорофеніл)-4-[1-(4-ціанобензил)-5-імідазолілметил]-5-[2-(етансульфоніл)-метил]-2-піперазінон, 5(S)-n-бутил-1-(2-метилфеніл)-4-[1-(4-ціанобензил)-5-імідазолілметил]-2-піперазінон, (S)-1-(3-хлорофеніл)-4-[1-(4-ціанобензил)-2-метил-5-імідазолілметил]-2-піперазінон, 1(2,2-дифенілетил)-3-[N-(1-(4-ціанобензил)-1H-імідазол-5-ілетил)карбамоїл]піперидин, 4-{5-[4-гідроксиметил-4-(4-хлоропіридин-2-ілметил)-піперидин-1-ілметил]-2-метилімідазол-1-ілметил}бензонітрил, 4-{5-[4-гідроксиметил-4-(3-хлоробензил)-піперидин-1-ілметил]-2-метилімідазол-1-ілметил}бензонітрил, 4-{3-[4-(2-оксо-2H-піридин-1-іл)бензил]-3H-імідазол-4-ілметил}бензонітрил, 4-{3-[4-(5-хлоро-2-оксо-2H-[1,2']біпіридин-5'-ілметил)-3H-імідазол-4-ілметил}бензонітрил, 4-{3-[4-(2-оксо-2H-[1,2']біпіридин-5'-ілметил)-3H-імідазол-4-ілметил}бензонітрил, 4-{3-(2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-4-ілметил)-3H-імідазол-4-ілметил}бензонітрил, 18,19-дигідро-19-оксо-5H, 17H-6,10: 12,16-диметено-1H-імідазо[4,3-c][1,11,4]діокса-азациклононадецин-9-карбонітрил, (±)-19,20-дигідро-19-оксо-5H-18,21-етано-2,14-етено-6,10-метено-22N-бензо[d]імідазо[4,3-κ][1,6,9,12]-оксатриазациклооктадецин-9-карбонітрил, 19,20-дигідро-19-оксо-5H, 17H-18,21-етано-6,10: 12,16-диметено-22H-імідазо[3,4-h][1,8,11,14]оксатриазацикло-ейкозин-9-карбонітрил, і (±)-19,20-дигідро-3-метил-19-окса-5H-18,21-етано-12,14-етено-6,10-метено-22H-бензо[d]імідазо[4,3-κ][1,6,9,12]окса-траизациклооктадецин-9-карбонітрил.

Інші приклади інгібіторів преніл-протеїн трансферази можна знайти в наступних публікаціях та патентах: WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, U.S. Pat. Nos. 5,420,245, 5,523,430, 5,532,359, 5,510,510, 5,589,485, 5,602,098, European Patent Publ. O 618 221, European Patent Publ. O 675 112, European Patent Publ. O 604 181, European Patent Publ. O 696 593, WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, U.S. Pat. No. 5,661,152, WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, U.S. Pat. No. 5,571,792, WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436, and U.S. Pat. No. 5,532,359. Наприклад, вплив інгібітора преніл-

протеїн трансферази на ангиогенез див. у J. of Cancer, Vol. 35, No. 9, pp. 1394-1401 (1999).

Приклади інгібіторів ВІЛ-протеази включають ампренавір, абакавір, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, індинавір, нельфінавір, типранавір, ритонавір, саквінавір, ABT-378, AG 1776, і BMS-232, 632. Приклади інгібіторів зворотної транскриптази включають делавіридин, ефавіренц, GS-840, НВ Y097, ламівудин, невірапін, AZT, 3TC, ddC, і ddI. Було показано (Nat Med.; 8 (3):225-32, 2002), що інгібітори ВІЛ-протеази, такі як індинавір або саквінавір, мають сильну антиангіогенну активність і викликають регресію новоутворених судин. Термін "ангіогенез" стосується сполук, які інгібують утворення нових кровоносних судин, незалежно від механізму. Приклади інгібіторів ангиогенезу включають, але не обмежені ними, інгібітори тирозинкінази, такі як інгібітори рецепторів тирозинкінази Flt-1 (VEGFR1) і Flk-1/KDR (VEGFR2), інгібітори епідермального, фібробластного або тромбоцитарного факторів росту, інгібітори матричної металопротеази (ММП), блокатори інтегрину, інтерферон-α, інтерлейкін-12, пентосану полісульфат, інгібітори циклооксигенази, включаючи нестероїдні протизапальні (NSAID) на кшталт аспірину та ібупрофену, а також селективні інгібітори циклооксигенази-2 на штатт целекоксибу, валекоксибу і рофекоксибу (PNAS, Vol. 89, p. 7384 (1992); JNCI, Vol. 69, p. 475 (1982); Arch. Ophthalmol, Vol. 108, p.573 (1990); Anal Rec, Vol. 238, p. 68 (1994); FEBS Letters, Vol. 372, p. 83 (1995); Clin., Orthop. Vol. 313, p. 76 (1995); J. Mol. Endocrinol, Vol. 16, p.107 (1996); Jpn. J. Pharmacol., Vol. 75, p. 105 (1997); Cancer Res., Vol. 57, p. 1625 (1997); Cell, Vol. 93, p. 705 (1998); Intl. J. Mol. Med, Vol. 2, p. 715 (1998); J. Biol. Chem., Vol. 274, p. 9116 (1999)), карбоксиамідотриазолу, комбретастатину А-4, скваламіну, 6-0-хлороацетил-карбоніл)-фумагілолу, талідоміду, ангіостатину, тропонін-1, антагоністів ангіотензину II (див. Fernandez et al., J. Lab. Clin. Med. 105:141-145 (1985)) та антитіла до VEGF (див., Nature Biotechnology, Vol. 17, pp.963-968 (October 1999); Kim et al., Nature, 362, 841-844 (1993); WO 00/44777; and WO 00/61186).

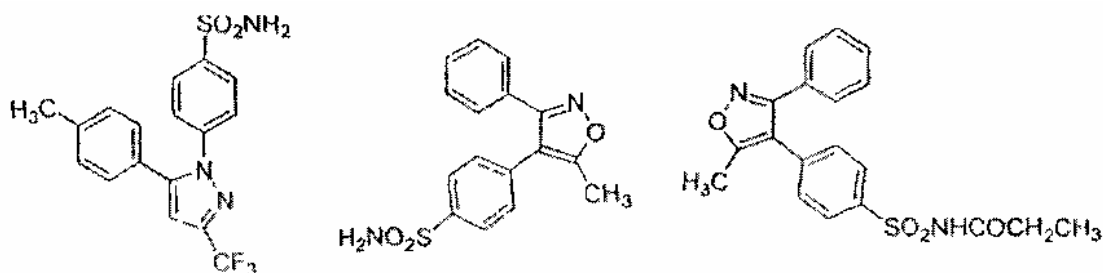
Як описано вище, комбінації з NSAID спрямовуються на використання NSAID, які є сильнодіючими COX-2 інгібуючими агентами. З метою цієї специфікації NSAID є сильнодіючим, якщо він має IC₅₀ для інгібування COX-2 більший, ніж 1мкМ, або менше, як було визначено за допомогою клітинного або мітосомального аналізу, що відомий в цій галузі.

Цей винахід також охоплює комбінації з NSAID, які є селективними COX-2 інгібіторами. З метою цієї специфікації NSAID, які є селективними інгібіторами COX-2, визначають як такі, що мають специфічність щодо інгібування COX-2 над COX-1, щонайменше, у 100 разів більшу, як було визначено шляхом співвідношення IC₅₀ для COX-2 над IC₅₀ для COX-1, що було визначено за допомогою клітинного або мітосомального аналізу, який розкритий тут. Такі сполуки включають, але не обмежені тими сполуками, що розкриті в U.S. Pat. No. 5,474,995, issued Dec. 12,

1995, U.S. Pat. No. 5,861,419, issued Jan. 19, 1999, U.S. Pat. No. 6,001,843, issued Dec. 14, 1999, U.S. Pat. No. 6,020,343, issued Feb. 1, 2000, U.S. Pat. No. 5,409,944, issued Apr. 25, 1995, U.S. Pat. No. 5,436,265, issued Jul. 25, 1995, U.S. Pat. No. 5,536,752, issued Jul. 16, 1996, U.S. Pat. No. 5,550,142, issued Aug. 27, 1996, U.S. Pat. No. 5,604,260, issued Feb. 18, 1997, U.S. Pat. No. 5,698,584, issued Dec. 16, 1997, U.S. Pat. No. 5,710,140, issued Jan. 20, 1998, WO 94/15932, published Jul. 21, 1994, U.S. Pat. No. 5,344,991, issued Jun. 6, 1994, U.S. Pat. No. 5,134,142, issued Jul. 28, 1992, U.S. Pat. No. 5,380,738, issued Jan. 10, 1995, U.S. Pat. No. 5,393,790, issued Feb. 20, 1995, U.S. Pat. No. 5,466,823, issued Nov. 14, 1995, U.S. Pat. No. 5,633,272, issued May 27, 1997, and

U.S. Pat. No. 5,932,598, issued Aug. 3, 1999, кожен з яких включений тут як посилання. Інші приклади специфічних інгібіторів COX-2 включають ті інгібітори, що розкриті в U.S. Patent 6,313,138, розкриття якого включено тут у повному обсязі як посилання. Загальні і специфічні методики синтезу для приготування сполук-інгібіторів COX-2 описані вище і знаходяться в U.S. Pat. No. 5,474,995, issued Dec. 12, 1995, U.S. Pat. No. 5,861,419, issued Jan. 19, 1999, and U.S. Pat. No. 6,001,843, issued Dec. 14, 1999, всі з них включені тут як посилання.

Сполуки, що були описані як специфічні інгібітори COX-2, і є, таким чином, корисними в цьому винаході, включають, але не обмежені ними, наступні сполуки:



або фармацевтично прийнятні їх солі.

Сполуки, що описані тут як специфічні інгібітори COX-2, і є, таким чином, корисними у цьому винаході, та способи їх синтезу, можна знайти у наступних патентах, поданих заявках на винахід та публікаціях, що включені тут як посилання: WO 94/15932, published Jul. 21, 1994, U.S. Pat. No. 5,344,991, issued Jun. 6, 1994, U.S. Pat. No. 5,134,142, issued Jul. 28, 1992, U.S. Pat. No. 5,380,738, issued Jan. 10, 1995, U.S. Pat. No. 5,393,790, issued Feb. 20, 1995, U.S. Pat. No. 5,466,823, issued Nov. 14, 1995, U.S. Pat. No. 5,633,272, issued May 27, 1997, and U.S. Pat. No. 5,932,598, issued Aug. 3, 1999.

Сполуки, що є специфічними інгібіторами COX-2, і, таким чином, є корисними у цьому винаході, а також способи їх синтезу, можна знайти в наступних патентах, поданих заявках, і публікаціях, що включені тут як посилання: U.S. Pat. No. 5,474,995, issued Dec. 12, 1995, U.S. Pat. No. 5,861,419, issued Jan. 19, 1999, U.S. Pat. No. 6,001,843, issued Dec. 14, 1999, U.S. Pat. No. 6,020,343, issued Feb. 1, 2000, U.S. Pat. No. 5,409,944, issued Apr. 25, 1995, U.S. Pat. No. 5,436,265, issued Jul. 25, 1995, U.S. Pat. No. 5,536,752, issued Jul. 16, 1996, U.S. Pat. No. 5,550,142, issued Aug. 27, 1996, U.S. Pat. No. 5,604,260, issued Feb. 18, 1997, U.S. Pat. No. 5,698,584, issued Dec. 16, 1997, and U.S. Pat. No. 5,710,140, issued Jan. 20, 1998.

Інші приклади інгібіторів ангіогенезу включають, але не обмежені ними, ендостатин, україн, ранпіраз, IM862, 5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенілоксираніл)-1-оксаспіро[2,5]окт-6-іл(хлороацетил)карбамат, ацетилдинаналін, 5-аміно-1-[[3,5-дихлор-4-(4-хлоробензоїл)феніл]-метил]-1H-1,2,3-триазо-1e-4-карбоксамід, CM101, скваламін, комбретастатин, RPI4610, NX31838, сульфатований маннопентози фосфат, 7,7-(карбоніл-bis[аміно-N-метил-4,2-піролокарбоніл-іміно[N-метил-4,2-пірол]-карбоніліміно]-bis-(1,3-нафталену дисульфат), і 3-[(2,4-диметилпірол-5-іл)метиле]-2-індоліон (SU5416).

Як використовується вище, "блокатори інтегрину" належить до сполук, які селективно конкурують, інгібують або протидіють зв'язуванню фізіологічного ліганда з $\alpha_v\beta_3$ інтегрином, до сполук, які селективно конкурують, інгібують або протидіють зв'язуванню фізіологічного ліганда з $\alpha_v\beta_5$ інтегрином, до сполук, які селективно конкурують, інгібують або протидіють зв'язуванню фізіологічного ліганда як з $\alpha_v\beta_3$ інтегрином, так і з $\alpha_v\beta_5$ інтегрином, і до сполук, що конкурують,

інгібують або протидіють активності конкретного інтегрину(нів), який експресується на клітинах ендотелію капілярів. Цей термін також належить до антагоністів $\alpha_v\beta_6$; $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$, і $\alpha_6\beta_4$ інтегринів. Цей термін також належить до антагоністів будь-якої комбінації $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ і $\alpha_6\beta_4$ інтегринів.

Деякі специфічні приклади інгібіторів тирозинкінази включають N-(трифторметилфеніл)-5-метилізоксазол-4-карбоксамід, 3-[(2,4-диметилпірол-5-іл)метиліденіл]індолін-2-он, 17-(аллаламіно)-17-деметоксигельданамін, 4-(3-хлоро-4-фторфеніламіно)-7-метокси-6-[3-(4-морфолініл)пропоксил]хіназолін, N-(3-етинілфеніл)-6,7-bis(2-метоксиетокси)-4-хіназолінамін, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-гексагідро-10-(гідроксиметил)-10-гідрокси-9-метил-9,12-епокси-1H-диіндоло[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]піроло[3,4-i][1,6]бензодіазоцин-1-он, SH268, геністеїн, ST1571, CEP2563, 4-(3-хлорофеніламіно)-5,6-диметил-7H-піроло [2,3-d]піриміденметану сульфат, 4-(3-бромо-4-гідроксифеніл)аміно-6,7-диметоксихіназолін, 4-(4'-гідроксифеніл)аміно-6,7-диметоксихіназолін, SU6668, SU11248, ST1571A, N-4-хлорофеніл-4-(4-піридилметил)-1-фалазінамін, і EMD121974.

Дані сполуки є також корисними окремо або в комбінації з антагоністами рецепторів фібриногену тромбоцитів (GP IIb/IIIa), такими як тирофібан, що інгібують метастази ракових клітин. Пухлинні клітини можуть активувати тромбоцити значною мірою через утворення тромбіну. Ця активація пов'язана з вивільненням VEGF. Вивільнення VEGF посилює метастази завдяки зростанню трансудації в точках адгезії до васкулярного ендотелію (Amirkhosravi, Platelets 10, 285-292, 1999). Таким чином, дані сполуки можуть бути використані для інгібування метастазів, окремо або у комбінації з GP IIb/IIIa антагоністами. Приклади інших антагоністів фібриногенових рецепторів включають абциксімаб, ептіфібатид, сибрафібан, ламіфібан, лотрафібан, кромофібан, і ST5035, інгібітор ДНК-метилтрансферази" належить до сполук, які інгібують метилювання цитозинової основи ДНК в С-5 положенні цієї основи за допомогою фермента ДНК-метилтрансферази. Приклади таких інгібіторів ДНК-метилтрансферази включають сполуки, розкриті в патентах США 6,329,412 і 6,268,137. Специфічні інгібітори ДНК-метилтрансфераз включають 5-азацитозин і зебуларин®.

При складанні рецептури лікарського засобу із фіксованими дозами, такі композиції включають

сполуки цього винаходу в межах дозування, що описані вище, та інший фармацевтично активний агент(и) в межах апробованих меж його дозування. Сполуки цього винаходу можуть альтернативно бути застосовані послідовно з відомим фармацевтично прийнятним засобом(ами), якщо композиція є непринятною.

Термін "застосування" або його варіанти (наприклад, "введення" сполук) стосовно сполук цього винаходу означає введення сполук або проліків сполук в систему тварини, що потребує лікування. Якщо сполука винаходу або її проліки забезпечуються у комбінації з одним або двома активними агентами (наприклад, цитотоксичним агентом, тощо), кожен має розуміти, що "застосування" та його варіанти включає одночасне або послідовне введення сполуки або її проліків і використавується, термін "композиція" призначений для того, щоб охопити продукт, який включає задані інгредієнти в заданих кількостях, а також будь-який продукт, який отримують, безпосередньо або опосередковано, внаслідок комбінації заданих інгредієнтів в заданих кількостях. Сполуки даного винаходу можуть також бути застосовані разом з іншими добре відомими терапевтичними засобами, обраними на основі їх особливої ефективності для лікування стану, що того потребує. Наприклад, сполуки даного винаходу можуть також бути застосовані разом з іншими добре відомими протираковими терапевтичними засобами, що обрані на основі їх особливої ефективності для лікування раку. Включені в такі комбінації терапевтичних засобів є комбінації інгібіторів фарнезил-протеїн трансферази, розкритих в US Patent 6,313,138, і протипухлинного засобу. Відомо також, що такі комбінації протипухлинного засобу і інгібітора фарнезил-протеїн трансферази можуть бути використані у поєднанні з іншими методами лікування раку і/або пухлин, включаючи променеву терапію.

Приклади протипухлинних засобів включають, загалом, засоби, що полімеризують мікротрубочки (такий як паклітаксел (відомий також як Taxol®), доцетаксел (відомий також як Taxotere®, епотилон А, епотилон В, дезоксиепотилон А, дезоксиепотилон В або їх похідні); засоби, що стабілізують мікротрубочки; алкілюючі засоби, антиметаболіти; епідифілотоксин; протипухлинний фермент; інгібітор топоізомерази; прокарбазин; мітоксантрон; координаційні комплекси платини; модифікатори біологічної відповіді та інгібітори росту; гормональні/антигормональні терапевтичні засоби і гематопоетичні фактори росту.

Приклади класів протипухлинних засобів включають, наприклад, ліки родини антрациклінів, вінкаїнові препарати, мітоміцини, блеоміцини, цитотоксичні нуклеозиди, таксани, епотилони, дискодермоліди, ліки родини птеридинів, діуненези (diunenes) і подофілотоксини. Особливо корисні представники цього класу включають, наприклад, доксорубіцин, карміноміцин, даунорубіцин, аміноптерин, метотрексат, метоптерин, дихлор-метотрексат, мітоміцин С, порфіроміцин, Herceptin®, Rituxan®, 5-фторурацил, 6-меркаптопурин, гемцитабін,

цитозину арабінозид, подофілотоксин або похідні подофілотоксину, такі як колхіцини, етопозид, етопозиду фосфат або теніпозид, мельфалан, вінбластин, вінкрестин, лейрозидин, віндезин, лейрозин, паклітаксел тощо. Інші корисні протипухлинні засоби включають естрамустин, цисплатин, карбоплатин, циклофосфамід, блеоміцин, тамоксифен, іфосфамід, мельфалан, гексаметилу меламін, тіотепа, цитарабін, ідатрексат, триметрексат, дакарбазин, L-аспарагіназу, камптотецин, CPT-11, топотекан, ага-С, бікалутамід, флутамід, лейпролід, похідні піридобензоіндолу, інтерферони та інтерлейкіни. Кращим класом протипухлинних засобів є таксани і кращим протипухлинним засобом є паклітаксел.

Променева терапія, включаючи рентгенівські промені або гама випромінювання, що надходять від зовнішнього пучка, або від імплантованих мініатюрних радіоактивних джерел, може також бути використана у поєднанні зі сполуками цього винаходу виключно для того, щоб лікувати рак.

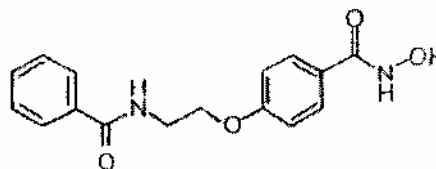
ПРИКЛАДИ

Наступні препарати та приклади наведено для того, щоб дати змогу фахівцям, хто має досвід роботи в цій галузі, чітко зрозуміти та застосувати цей винахід. Не слід вважати, що вони обмежують винахід, вони лише ілюструють та представляють його.

Приклади синтезу

Приклад 1

Синтез N-гідрокси-4-(2-бензолкарбоніламіно-етокси)бензаміду



Стадія 1

До розчину 2-аміноетанолу (3.1г, 50ммоль) в тетрагідрофурані (THF) (10мл) додали трет-бутилоксикарбонілангідрид (10.9г, 50ммоль) в THF (150мл). Реакційну суміш перемішували протягом 3 год, після чого відфільтрували за допомогою етилацетату та промили 0.5M водним розчином HCl, і сольовим розчином.

Органічний шар був висушений (MgSO₄), відфільтрований і концентрований in vacuo, що дало 2-N-Вос-аміноетанол, який може бути безпосередньо використаний на наступному етапі.

Стадія 2

До розчину трифенілфосфіну (17.7г, 67.5ммоль) у безводному THF (135мл) додавали DIAD (13.6г, 67.5ммоль). Розчин перемішували до утворення білого осаду (від 2 до 10хв.). Ще через 60хв., додали розчин 2-N-Вос аміно-етанолу (7.2г, 45ммоль) і метил 4-гідроксибензоату (6.8г, 45ммоль) в THF (25мл) і перемішували протягом 5 год. Реакційну суміш концентрували in vacuo і очищали за допомогою флеш-хроматографії, що дало метил 4-(2-N-Вос-аміноетокси)бензоат. Альтернативно, на наступній стадії може бути використаний неочищений матеріал.

Стадія 3

До розчину неочищеного метил 4-(2-N-Вос-аміноетокси)бензоату в метанолі (20мл) додали 4М НСІ/діоксан (180мл). Після перемішування протягом 3 год, додали діетиловий ефір (300мл), що призвело до утворення білого осаду. Твердий осад зібрали, суспендували в етилацетаті і перемішували протягом 15-20хв. Тверду речовину зібрали знову і висушили над високим вакуумом, що дало метил 4-(2-аміноетокси)бензоату гідрохлорид 6.3г (60% протягом 2 стадій).

Стадія 4

До суспензії метил 4-(2-аміно-етокси)бензоату гідрохлориду (0.232г, 1ммоль) в THF (6мл) додали бензоїл хлорид (0.140г, 1ммоль), а потім - триетиламін (0.121г, 1.2ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год., а потім розбавили етилацетатом. Органічний шар промили 0.5М водним НСІ, насичений розчином бікарбонату натрію, і сольовим розчином. Органічний шар концентрували in vacuo, що призвело до утворення метил 4-(2-бензолкарбоніламіно-етокси)бензоату, який був безпосередньо використаний на наступній стадії.

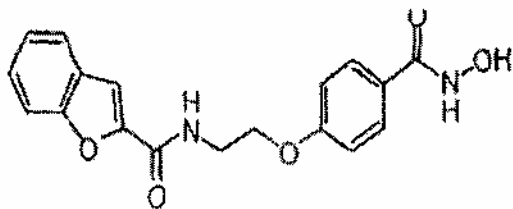
До розчину неочищеного метил 4-(2-бензолкарбоніламіно-етокси)бензоату (0.5ммоль) в 1:1 суміші THF/метанол (20мл) додали 50 зв.% водний гідроксиламін (3мл), а потім 1М водний розчин NaOH (1мл), доводячи рН до 10-11. Реакційну суміш перемішували протягом 14 год, нейтралізували до значень рН=7-8 за допомогою 6М водного розчину НСІ і концентрували in vacuo. Осад зібрали і очистили за допомогою хроматографії високої розподільчої здатності (HPLC), що дало вказану сполуку у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (DMCO - d₆): δ 8.69 (т, J=5.8Гц, 1H), 7.83 (д, J=7.5Гц, 2H), 7.69 (д, J=9.1Гц, 2H), 7.46 (м, 3H), 6.99 (д, J=9.1Гц, 2H), 4.16 (т, J=5.8Гц, 2H), 3.63 (кв, J=5.8Гц, 2H). ЕМ (обчисл.): 300.1; МС (ESI) m/e: 301.1 (M-1)⁺, 299.0 (M+1)⁺.

Порядок виконання той же, що й у Прикладі 1, Стадії 1-4 вище, однак заміняючи 2-аміноетанол на (S)-(+)-2-аміно-11бутанол, що дає метил 4-(2S-амінобутоксид)бензоату гідрохлорид.

Приклад 2

Синтез N-гідрокси-4-[2-(бензофуран-2-іл-карбоніламіно)-етокси]-бензаміду



Стадія 1

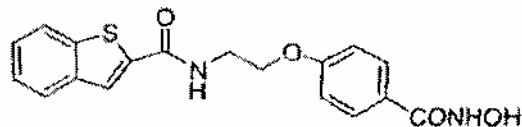
Суміш бензофуран-2-карбонової кислоти (0.162г, 1ммоль), (EDC)·НСІ (0.268г, 1.4ммоль) і НОBT·H₂O (0.203г, 1.5ммоль) в DMF (6мл) перемішували протягом 2 год. Додавали метил 4-(2-аміноетокси)бензоату гідрохлорид (0.232г, 1ммоль), потім триетиламін (0.121г, 1.2ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 год., після чого розбавили етилацетатом, промили

насиченим розчином бікарбонату натрію і сольовим розчином. Органічний шар концентрували in vacuo, а неочищений 4-[2-(бензофуран-2-ілкарбоніламіно)етокси]бензоат був перетворений у потрібну сполуку, як описано вище в Прикладі 1, Стадія 5.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 11.05 (с, 1H), 8.92 (т, J=5.6Гц, 1H), 8.88 (с, 1H), 7.76 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.70 (д, J=9.2Гц, 2H), 7.64 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.55 (с, 1H), 7.46 (т, J=6.8Гц, 1H), 7.32 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.01 (д, J=8.2Гц, 2H), 4.18 (т, J=5.6Гц, 2H), 3.67 (м, 2H). ЕМ (обчисл.): 340.1; МС (ESI)M/e: (M+1H)⁺: 341.0, (M-1H)⁻: 339.1.

Приклад 3

Синтез N-гідрокси-4-[2-(бензотіофен-2-іл-карбоніламіно)-етокси]-бензаміду

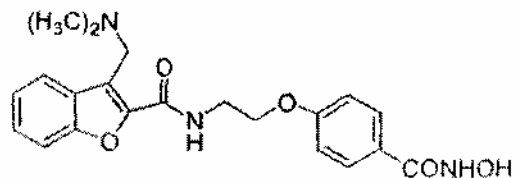


До суспензії метил 4-(2-аміноетокси)бензоату гідрохлориду (0.232г, 1ммоль) в THF (6мл) додавали бензотіофен-2-карбоніл хлорид (0.150г, 1ммоль), після чого додавали триетиламін (0.121г, 1.2ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. і розбавили етилацетатом (50мл). Органічний шар промивали 0.5М водним розчином НСІ, насиченим розчином бікарбонату натрію і сольовим розчином. Органічний шар концентрували in vacuo і неочищений метил 4-[2-(бензотіофен-2-іл-карбоніламіно)етокси]бензоат перетворювали в бажану сполуку, як описано вище в Прикладі 1, Стадія 5.

Порядок виконання той же, що й в Прикладі 3 вище, але заміняючи метил 4-(2-аміноетокси)бензоату гідрохлорид на метил 4-(2S-амінобутоксид)бензоату гідрохлорид і бензотіофен-2-карбоніл хлорид - на циннаміл хлорид, що дає N-гідрокси-4-[2S-(транс-циннаміламіно)бутоксид]бензамід.

Приклад 4

Синтез N-гідрокси-4-[2-(3-диметиламінобензофуран-2-ілкарбоніламіно)-етокси]-бензаміду



Стадія 1

До розчину 3-метил-бензофуран-2-карбонової кислоти (0.98г, 5.6ммоль) і 5 краплин DMF в THF (25мл) додавали оксаліл хлорид (0.53мл, 6.1ммоль). Після перемішування розчину протягом 1 год. при кімнатній температурі, додавали метанол (20мл) і третіламіні ТЕА (7мл). Суспензію перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім концентрували, розчиняли в етилацетаті (100мл) і промивали слабким NaHCO₃ (100мл). Органічний шар висушували (MgSO₄), фільтрували і концентрували, що дало змогу

зібрати 3-метил-бензофуран-2-карбонової кислоти метиловий естер (1г) у вигляді твердої речовини жовто-коричневого кольору. Сирий метиловий естер був використаний без подальшої очистки.

Стадія 2

Розчин 3-метилбензофуран-2-карбонової кислоти метилового естеру (1.0г, 5.3ммоль), NBS (0.95г, 5.3ммоль) і AIBN (87мг, 0.53ммоль) нагрівали у зворотному холодильнику в CCl_4 (40мл) протягом 3 год, потім охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті (100мл) і промивали водою (100мл). Органічний шар висушували (MgSO_4), фільтрували і концентрували, для того щоб зібрати 3-бромометилбензофуран-2-карбонової кислоти метиловий естер (1.55г) у вигляді твердої речовини жовто-коричневого/жовтого кольору, який використовується на наступній стадії без подальшої очистки.

3-Бромометилбензофуран-2-карбонової кислоти метиловий естер (269мг, 1ммоль) був розчинений у безводному DMF, після чого додали 2М диметиламін/THF розчин (1.5мл, 3ммоль). Через 1-2 год., реакційну суміш розбавили за допомогою EtOAc і промили двічі насиченим NaHCO_3 (вод.) і сольовим розчином. Органічний екстракт був висушений над Na_2SO_4 , а потім концентрований in vacuo. Сирий продукт був очищений на колонці з силікагелем (5% MeOH в дихлорметані), що дало 3-диметиламінометилбензофуран-2-карбонової кислоти метиловий естер (131мг).

До розчину 3-диметиламінометилбензофуран-2-карбонової кислоти метилового естеру (131мг, 0.56ммоль) в MeOH додавали 1N NaOH (вод.) до тих пір, поки значення pH не досягло 13. Реакційну суміш перемішували протягом 60-90хв. По завершенні реакції реакційну суміш підкислили до pH 3 за допомогою HCl (вод.) і концентрували досуха, що дало диметиламінометилбензофуран-2-карбонової кислоти у вигляді HCl солі, яка була використана на наступній Стадії без подальшої очистки.

Стадія 5

До 3-диметиламінометилбензофуран-2-карбонової кислоти (140мг, 0.56ммоль) було додано EDC·HCl (150мг, 0.784ммоль) і HOBT· H_2O (114мг, 0.84ммоль) у безводному DMF. Реакційну суміш перемішували протягом 30-60хв., після чого були додані метил-(4-(2-етоксиамін))бензоату хлористоводневу сіль (130мг, 0.56ммоль) і триетиламін (94мкл, 0.672ммоль), реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавили за допомогою EtOAc і промили двічі насиченим NaHCO_3 (вод.) і сольовим розчином. Органічний екстракт концентрували in vacuo, що дало метил 4-[2-(3-диметиламінобензофуран-2-іл-карбоніламіно)етокси]бензоат, який далі був використаний без подальшої очистки.

Стадія 6

До розчину неочищеного метил 4-[2-(3-диметиламінобензофуран-2-іл-карбоніламіно)-етокси]-бензоату в MeOH і THF було додано надлишок водного розчину гідроксиламіну і NaOH

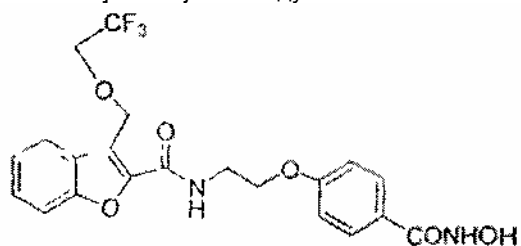
(вод.) до досягнення pH 10-11. Реакційну суміш перемішували протягом ночі, після чого нейтралізували до pH 7-8 за допомогою водного розчину соляної кислоти і концентрували in vacuo. Залишок було розчинено в ацетонітрилі і воді і очищено за допомогою препаративної HPLC, що дало бажану сполуку (107мг).

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ 9.88 (м, 1H), 9.31 (т, $J=6.0\text{Гц}$, 1H), 8.04 (д, $J=7.6\text{Гц}$, 1H), 7.70 (м, 3H), 7.57 (т, $J=7.6\text{Гц}$, 1H), 7.45 (т, $J=7.6\text{Гц}$, 1H), 6.99 (д, $J=9.2\text{Гц}$, 2H), 4.76 (д, $J=4.8\text{Гц}$, 2H), 4.23 (т, $J=6.0\text{Гц}$, 2H), 3.71 (м, 2H), 2.84 (с, 3H), 2.83 (с, 3H).

ЕМ (обчисл.): 397.2; МС (ESI) m/e ($M+1\text{H}$) $^+$: 398.1, ($M-1\text{H}$) $^-$: 396.2.

Приклад 5

Синтез N-гідрокси-4-{2-[3-(2,2,2-трифторетилметил)бензофуран-2-іл-карбоніламіно]етокси}бензаміду



Стадія I

Гідрид натрію (15мг, 0.56ммоль) суспендували в безводному DMF і перемішували над N_2 (г). Додали 2,2,2-Трифторетанол (270мкл, 3.7ммоль) і після перемішування реакційної суміші протягом 15-20хв., додали 3-бромометилбензофуран-2-карбонової кислоти метиловий естер. Через 8 год., додали 1N NaOH (вод.) і реакційну суміш перемішували протягом 10-15хв. Реакційну суміш підкислили до pH 3 за допомогою водного розчину соляної кислоти, після чого продукт був екстрагований за допомогою EtOAc. Органічний шар був висушений над Na_2SO_4 і концентрований in vacuo, що дало 3-(2,2,2-трифторетоксиметил)бензофуран-2-карбонову кислоту (38мг), яка далі була використана без подальшої очистки.

Стадія 2

До розчину 3-(2,2,2-трифторетоксиметил)бензофуран-2-карбонової кислоти (38мг, 0.139ммоль) у безводному DMF додали EDC·HCl (37мг, 0.195ммоль) і HOBT· H_2O (26мг, 0.195ммоль). Через 60-90хв., додали метил-(4-(2-етоксиамін))бензоату хлористоводневу сіль (32мг, 0.139ммоль) і триетиламін (23мкл, 0.167ммоль), після чого реакційну суміш перемішували протягом 1-2 год. Реакційну суміш розбавили за допомогою EtOAc і двічі промили насиченим NaHCO_3 (вод.), органічний екстракт концентрували, що дало метил 4-{2-[3-(2,2,2-трифторетоксиметил)бензофуран-2-іл-карбоніламіно]етокси}бензоат, який потім був використаний без подальшої очистки.

Стадія 3

4-{2-[3-(2,2,2-Трифторетоксиметил)бензофуран-2-іл-карбоніламіно]-етокси}-бензоат був розчинений в MeOH і надлишку водного розчину гідроксиламіну,

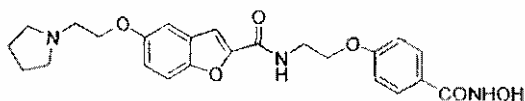
потім було додано NaOH (вод.) для того, щоб довести pH до 10-11. Після перемішування протягом ночі, реакційну суміш нейтралізували до pH 7-8 за допомогою водного розчину соляної кислоти. Реакційну суміш концентрували *in vacuo*, що дало тверду речовину, яку зібрали і промили водою, потім розчинили в ацетонітрилі і воді та очистили за допомогою препаративної HPLC, що дало бажану сполуку (35мг).

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.04 (с, 1H), 8.95 (т, J=5.6Гц, 1H), 8.89 (с, 1H), 7.81 (д, J=7.6Гц, 1H), 7.70 (д, J=8.8Гц, 2H), 7.63 (д, J=8.8Гц, 1H), 7.50 (т, J=8.8Гц, 1H), 7.36 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.00 (д, J=9.2Гц, 2H), 5.25 (с, 2H), 4.18 (м, 4H), 3.67 (м, 2H).

ЕМ (обчисл.): 452.1; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 453.0, (M-1H)⁻: 451.0.

Приклад 6

Синтез N-гідрокси-4-{2-[5-(2-піролідин-1-ілетокси)бензофуран-2-ілкарбоніламіно]етокси} бензаміду



Стадія 1

5-Метоксибензофуран-2-карбонову кислоту (5.04г, 26ммоль) зважили в 200-мл круглодонній колбі, устатованій паличкою для перемішування, мембраною і вхідним клапаном для азоту. Додали безводний MeOH (50мл) у атмосфері азоту. Розчин охолоджували на льодяній бані, по краплях додали тіоніл хлорид (2.3мл, 32ммоль) при енергійному перемішуванні. Після перемішування протягом 72 год. при кімнатній температурі реакційну суміш вилили у воду (150мл) і зібрали білу тверду речовину. Тверду речовину розчинили у толуолі (100мл), розчин промили 1М NaHCO₃ і сольовим розчином і висушили над MgSO₄. Видалення органічного шару дало 5-метокси-бензофуран-2-карбонової кислоти метиловий естер у вигляді твердої білої речовини (5.15г).

Розчин 5-метоксибензофуран-2-карбонової кислоти метилового естеру (5.15г, 25ммоль) у безводному метилен хлориді (15мл) охолоджували до -40° в атмосфері азоту. Трибромід бору в CH₂Cl₂ (27мл 1.0М) додали через 1 год. за допомогою шприца-насоса. Реакційну суміш залишили для охолодження до кімнатної температури. Через 16 год., реакційну суміш охолодили на льодяній бані, а потім різко охолодили за допомогою MeOH (15мл). Реакційну суміш вилили в сольовий розчин (100мл) і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічні екстракти були висушені над безводним MgSO₄, і розчинник був видалений на ротаційному випарнику. Залишок був розтертий в порошок з гексаном, а жовта тверда речовина була відфільтрована і розчинена в безводному MeOH (30мл). Розчин охолодили на льодяній бані і додали краплями тіоніл хлорид (1.9мл, 26ммоль). Через 72 год., додали воду (100мл) і зібрали тверду речовину. Очистка сирого продукту на 300см³ силікагелю в 5x15см циліндрах за

допомогою EtOAc призвела до утворення 5-гідрокси-бензофуран-2-карбонової кислоти метилового естеру (4.53г).

Стадія 3

Безводний тетрагідрофуран (15мл) додали до суміші 5-гідроксибензофуран-2-карбонової кислоти метилового естеру (1.10г, 5.7ммоль), трифенілфосфіну (1.50г, 5.7ммоль), і 1-(2-гідроксиетил)-піролідину (0.66г, 5.7ммоль) а атмосфері азоту. Диізопропілу азодикарбоксилат (1.15мл, 5.8ммоль) повільно додавали до розчину при кімнатній температурі. Через 2 дні розчинник було видалено і залишок був розчинений в 2:1 суміші Et₂O:EtOAc (150мл). Розчин промили 1.0М водним розчином NaOH. Продукт було екстраговано в 1.0М соляній кислоті і об'єднані кислотні екстракти було промито Et₂O. Екстракти були охолоджені, pH екстрактів доведено до pH 12 за допомогою 50% водного розчину NaOH. Основний розчин було екстраговано за допомогою CH₂Cl₂ і органічний шар був висушений над безводним MgSO₄, що призвело до утворення 5-(2-піролідин-1-іл-етокси)бензофуран-2-карбонової кислоти метилового естеру (0.96г) у вигляді твердої білої речовини бурштинового кольору.

До розчину 5-(2-піролідин-1-ілетокси)бензофуран-2-карбонової кислоти метилового естеру (960мг, 3.3ммоль), охолодженого на льодяній бані, в безводному етиленгліколі диметилового етеру (10мл) краплями було додано дегазований водний розчин гідроксиду літію (2.0мл, 2.0М). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 год., розчин було охолоджено, pH доведено до 2 за допомогою 4.0М HCl у діюсані. Утворився смолистий осад жовто-коричневого кольору. Розчинник було видалено, а смолистий залишок заморожений і ліофілізований. Жовто-коричневого кольору тверда речовина була розчинена в киплячому 2-пропанолі (90мл), гарячий розчин був відфільтрований, а потім охолоджений, що дало 5-(2-піролідин-1-іл-етокси)-бензофуран-2-карбонову кислоту у вигляді голчастих кристалів, забарвлених в бежевий колір (528мг). Додатково з маточного розчину було отримано 153мг речовини.

До розчину 5-(2-піролідин-1-ілетокси)бензофуран-2-карбонової кислоти (156мг, 0.50ммоль) і 4-(2-аміноетокси)бензойної кислоти метилового естеру гідрохлориду (129мг, 0.56ммоль) в DMF (4.5мл) в 20-мл пробірці було додано диізопропілетиламін (0.88мл, 5.1ммоль). Додали розчин O-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату (740мкл, 0.82М, 0.61ммоль) в DMF, що призвело до утворення розчину яскраво-жовтого кольору. Вміст пробірки було вивільнено за допомогою азоту, після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Розчин було видалено, залишок розчинено в EtOAc (25мл) і промито H₂O, 1.0М водним K₂CO₃, і сольовим розчином. Органічний шар було висушено над безводним MgSO₄ і розчинник був видалений на ротаційному випарнику. Очистка залишка за допомогою колонкової хроматографії на колонках

з силікагелем з використанням 93:5:2 CH₂Cl₂:MeOH:TEA елюєнта призвело до утворення 4-{2-[5-(2-піролідин-1-ілетокси)бензофуран-2-карбоніламіно]-етокси}-бензойної кислоти метилового естеру у вигляді твердої речовини бежевого кольору (174мг).

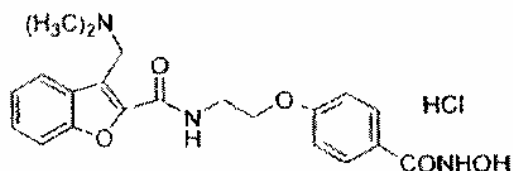
Стадія 6

До розчину 4-{2-[5-(2-піролідин-1-ілетокси)бензофуран-2-карбоніламіно]-етокси}-бензойної кислоти метилового естеру (169мг, 0.37ммоль) в метанолі (8мл) і тетрагідрофурані (4мл) додавали гідроксиамін у воді (2.9мл 50 зв.% розчину) і 4.0М водний розчин гідроксиду натрію (0.65мл). Після перемішування протягом 18 год., органічні шари було видалено і водний розчин було охолоджено на льодяній/водяній бані і доведено рН до, приблизно, 8 за допомогою 4.4мл 1.0М соляної кислоти, що викликало утворення осаду. Гетерогенний розчин було нагріто до кімнатної температури, ацетонітрил додавали до розчинення осаду. Розчин було хроматографовано на C-18 HPLC зі зворотною фазою. Фракції зі спектральною поглинальною здатністю при 214нм, були відібрані, заморожені і ліофілізовані, що дало бажану сполуку (31мг)

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 11.05 (с, 1H), 10.4 (с, 1H), 8.91 (с, 2H), 7.70 (д, 2H, J=7.4), 7.59 (дд, 1H, J=3.7, 9.1Гц), 7.51 (д, 1H, J=3.7Гц), 7.35 (с, 1H), 7.13 (д, 1H, J=9.0Гц), 7.00 (д, 2H, J=7.4Гц), 4.37 (м, 2H), 4.18 (м, 2H), 3.62 (м, 6H), 3.12 (м, 2H), 2.02 (м, 2H), 1.89 (м, 2H). ЕМ (обчисл.): 453.2; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 454.1, (M-1H)⁻: 452.2.

Приклад 7

Синтез N-гідрокси-4-{2-[(3-диметиламінобензофуран-2-ілкарбоніламіно)-етокси]}-бензаміду гідрохлориду



Стадія 1

(2-Гідроксиетил)карбаїмінової кислоти трет-бутиловий естер (152.0г, 0.942 моль) і 4-гідроксибензойної кислоти метиловий естер (174.0г, 1.12 моль) було розчинено в тетрагідрофурані (2000мл) і охолоджено до 0-5°C. Трифенілфосфін (292.8г, 1.116 моль) було додано до охолодженої суміші. Розчин діізопропілу азодикарбоксилату (246.0г, 1.218 моль) в тетрагідрофурані (400мл) додавали краплями протягом проміжку часу від однієї до двох годин, підтримуючи температуру реакції нижче 10°C. Після додавання, реакційну суміш залишили повільно охолоджуватись при температурі навколишнього середовища, помішуючи протягом ночі. Після завершення реакції, розчинник було дистильовано при зниженому тиску, а маслянисту рідину, яку було отримано внаслідок цього, розчинено в етанолі (500мл) і етилацетаті (2000мл). Протягом 15 хвилин додавали краплями ацетил хлорид (222.0г, 2.826 моль), при цьому температура

піднялась до 40°C. Суспензію, яку було отримано, перемішували при 40°C до завершення реакції. Після завершення реакції, отримані кристали були відфільтровані на крупній фриті і промиті етилацетатом (300мл). Матеріал висушили in vacuo, що дало 4-(2-аміноетокси)бензойної кислоти метилового естеру гідрохлорид (204.1г) у вигляді білої кристалічної речовини.

Стадія 2

4-(2-Аміноетокси)бензойної кислоти метилового естеру гідрохлорид (78.90г, 0.340ммоль) і 3-метилбензофуран-2-карбонової кислоти (60.0г, 0.340 моль) були суспендовані в ацетонітрилі (360мл) і охолоджені до 0-5°C. Швидко було додано піридин (137.6мл, 1.702ммоль). Розчин оксихлориду фосфору (52.2г, 0.340ммоль) в ацетонітрилі (60мл) було додано краплями протягом від 30 до 45 хвилин при температурі, яку підтримували нижче 20°C. Реакційну суміш перемішували протягом однієї години, нагріваючи повільно до температури оточуючого середовища. Після завершення реакції, розчин додали до суміші хлоробензолу (1000мл) і 1N соляної кислоти (1000мл), яку енергійно перемішували при 0-5°C. Реакційну суміш швидко перемішували і дали змогу нагрітись до кімнатної температури. Органічний шар промили водою, 3% гідроксидом калію і знову водою. До промитого органічного шару додали хлоробензол (100мл). Після цього розчинник (100мл) дистильовали при атмосферному тиску доки температура куба досягла 132°C. Після охолодження до температури оточуючого середовища, 4-{2-[(3-метилбензофуран-2-карбоніламіно)етокси]}бензойної кислоти метиловий естер зберігали в розчині для використання на наступній Стадії.

Розчин 4-{2-[(3-метилбензофуран-2-карбоніламіно)етокси]}бензойної кислоти метилового естеру (0.340 моль) у хлоробензолі (1000мл) було оброблено 2,2'-азобісбутиронітрилом (5.60г, 0.017ммоль) і N-бромосукцинімідом (75.76г, 0.426ммоль). Суміш, отриману внаслідок цього, нагрівали до 80°C і перемішували протягом однієї години. Після завершення реакції, реакційну суміш охолоджували до температури оточуючого середовища і промивали водою, 3% гідрогенсульфітом натрію, і знову - водою. Розчинник було відігнано при зниженому тиску і після охолодження до температури оточуючого середовища, було додано дихлорметан, що призвело до утворення 4-{2-[(3-бромометилбензофуран-2-карбоніламіно)етокси]}бензойної кислоти метилового естеру, який було використано на наступній Стадії 4-{2-[(3-бромометилбензофуран-2-карбоніламіно)етокси]}бензойної кислоти метилового естеру (0.340 моль) у хлоробензолі (200мл) і дихлорметані (800мл) було додано краплями до 0-5°C розчину 2М диметиламіну в тетрагідрофурані (510мл, 1.022 моль) протягом 30 хвилин при температурі нижче 20°C. Отриману внаслідок цього суміш перемішували протягом однієї години, для того щоб нагріти її до

температури оточуючого середовища. Після завершення реакції реакційну суміш промили 5% карбонатом калію і водою. Розчинник був дистильований при атмосферному тиску, доки температура куба не досягла 100°C. Після охолодження до ~50°C, ацетонітрил (400мл) і етилацетат (400мл) було додано в куб. Реакційну суміш нагрівали у зворотному холодильнику до повного розчинення твердої речовини. Реакційну суміш залишили для охолодження, що дало 4-{2-[(3-диметиламінометилбензофуран-2-карбоніл)аміно]етокси}бензойної кислоти метиловий естер (76.6г) у вигляді білого порошку.

Стадія 5

4-{2-[(3-Диметиламінометилбензофуран-2-карбоніл)аміно]етокси}бензойної кислоти метиловий естер (70.0г, 0.177 моль) був суспендований в метанолі (350мл). Додали 50% гідроксид калію (139.8г, 1.062 моль), і реакційну суміш нагрівали до 60°C до завершення реакції. Після охолодження до кімнатної температури, кристали, що утворились, було відфільтровано на крупній фриті і промито метанолом. Кристали були висушені in vacuo, що дало 4-{2-[(3-диметиламінометилбензофуран-2-карбоніл)аміно]етокси}бензойної кислоти калієву сіль (72.0г) у вигляді білої твердої речовини.

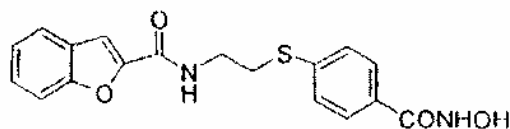
4-{2-[(3-Диметиламінометилбензофуран-2-карбоніл)аміно]етокси}бензойної кислоти калієву сіль (20.0г, 0.0476 моль) було суспендовано в N,N-диметилформаміді (100мл). До суспензії додали 4 молярну соляну кислоту в діоксані (11.9мл, 0.0476 моль). Після перемішування протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища, реакційну суміш відфільтрували через середній фриті. 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодіімідну гідрохлорид (10.94г, 0.0571 моль) і 1-гідроксибензотриазол (7.71г, 0.0571 моль) були додані до розчину, після чого реакційну суміш перемішували протягом однієї години при температурі оточуючого середовища. В окремому кубі, гідроксиламіну гідрохлорид (13.2г, 1.904 моль) суспендували в N,N-диметилформаміді (100мл) і обробили триетиламіном (33.1мл, 2.380 моль). Після перемішування реакційної суміші протягом 1 години, сіль відфільтрували, а отриманий внаслідок цього розчин додали до активованого вище розчину кислоти і перемішували при температурі навколишнього середовища до завершення реакції. Після того як продукт почав кристалізуватись, повільно протягом 30 хвилин додавали метанол (150мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. при температурі оточуючого середовища, потім охолодили до 0-5°C, потім перемішували ще протягом 1 год. Кристали були відфільтровані і промиті метанолом (40мл) перед висушуванням in vacuo, що призвело до утворення 3-диметиламінометилбензофуран-2-карбоної кислоти [2-(4-гідроксикарбамоїлфенокси)етил]амід (11.88г) у вигляді білої твердої речовини. Сирий матеріал (13.25г, 0.033 моль) було суспендовано в N,N-диметилформаміді (80мл) і нагріто до 100°C до утворення розчину. Після охолодження, протягом

30 хвилин по краплях було додано етанол (80мл), а отриману внаслідок цього суспензію залишили для охолодження протягом 1 години. Кристали відфільтрували і промили етанолом (40мл), потім висушили, що дало чистий продукт (9.82 г) у вигляді твердої білої речовини.

Стадія 7

3-Диметиламінометилбензофуран-2-карбоної кислота [2-(4-гідроксикарбамоїлфенокси)етил]амід (22.7г, 0.057 моль) суспендували в 2-пропанолі (220мл). 12M HCl (5.2мл, 0.063 моль) було додано у вигляді однієї порції, отриману суміш нагрівали у зворотному холодильнику. Краплинами додавали воду (44мл) до утворення гомогенного розчину. Реакційну суміш залишили для охолодження та кристалізації протягом ночі. Після охолодження нижче 5°C протягом 1 год., кристали відфільтрували і промили 2-пропанолом перед висушуванням in vacuo, що дало бажану сполуку (22.0г) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 8 Синтез N-гідрокси-4-[2-(бензофуран-2-ілкарбоніламіно)-етилсульфаніл]бензаміду



Стадія 1

До розчину діізопропілу азодикарбоксилату (DIAD, 4.04г, 20ммоль) в THF (100мл) при 0°C додали трифенілфосфін (5.25г, 20ммоль). Через 1 годину додали розчин Вос-етаноламіну (3.22г, 20ммоль) в THF (10мл). Через 20хв., додали розчин метил 4-меркаптобензоату (3.86г, 20ммоль) в THF (10мл), після чого реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш випарили, після чого додали етилацетат (150мл). Розчин промили 1M HCl, насиченим водним NaHCO₃, сольовим розчином, висушили над MgSO₄, відфільтрували, і випарили насухо. Маслянистий жовтий залишок був елюйований через колонку з силікагелем (0-20 етилацетат у гексані як рухлива фаза), після чого продукт рекристалізували з етеру і гексану, що дало метил 4-(2-трет-бутоксикарбоніламіноетилсульфаніл)бензоат (4.00 г).

Стадія 2

Розчин метил 4-(2-трет-бутоксикарбоніламіноетилсульфаніл)бензоату (1.00г, 3.21ммоль) в дихлорметані (8мл) обробляли розчином HCl в діоксані (4M, 8мл, 10 екв.) при кімнатній температурі протягом 3 год. Додали етер (100мл), суміш відфільтрували, промили етером і висушили за допомогою насоса насухо, що дало метил 4-(2-аміноетилсульфаніл)бензоату гідрохлорид.

Стадія 3

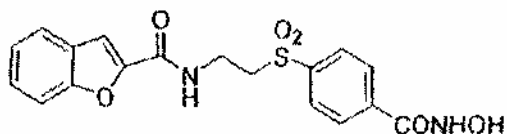
Метил 4-(2-аміноетилсульфаніл)бензоату гідрохлориду (0.248г, 1.00ммоль) було з'єднано з бензофуран-2-карбоною кислотою (0.162г,

1.00ммоль) і НВТУ (0.379г, 1.00ммоль) в DMF (5мл) при кімнатній температурі. Додали триетиламін (0.307мл, 2.2ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Насичений водний NaHCO₃ (15мл) додавали до утворення осаду, який було зруйновано додаванням води (20мл). Тверду речовину відфільтрували і "млинець" було розчинено в етилацетаті. Залишок води було видалено за допомогою піпетки, після чого було додано гексан, що дало метил 4-{2-[(бензофуран-2-ілкарбоніл)аміно]етилсульфаніл}бензоат (0.138г) у вигляді смолистої речовини, яку використали на наступній стадії без подальшої очистки.

Стадія 4

До розчину метил 4-{2-[(бензофуран-2-ілкарбоніл)аміно]етилсульфаніл}бензоату в THF (2мл) додали розчин 50% гідроксиламіну у воді (4мл). Було додано метанол (2мл) і 0.1М NaOH (0.1мл). Реакційну суміш перемішували протягом трьох днів при кімнатній температурі. Розчинники випарили, а залишок кристалізували з дихлорметану/етилацетату, що дало бажану сполучку (ДМСО-d₆): 3.12 (2H, м); 3.5 (2H, м); 7.33 (1H, т); 7.42 (2H, д); 7.45 (1H, м*); 7.53 (1H, с); 7.62 (1H, д); 7.7 (2H, д); 7.78 (1H, д); 8.96 (1H, т); 8.99 (1H, розр. с). МС (M+1): 357.

Приклад 9 Синтез N-гідрокси-4-[2-(бензофуран-2-ілкарбоніламіно)етилсульфоніл]бензаміду



Стадія 1

До розчину метил 4-(2-трет-бутоксикарбоніламіноетилсульфаніл)бензоату (3.00г, 9.63ммоль) в метанол/вода (1:1, 100мл) додали Охопе® (13.03г, 21.19ммоль). Через 48 год., метанол видалили при зниженому тиску, а залишок був розділений між етилацетатом (150мл) і насиченим водним NaHCO₃ (150мл). Органічну фазу промили сольовим розчином (100мл), висушили над MgSO₄, відфільтрували, концентрували in vacuo, після чого залишок був рекристалізований з етилацетату/гексану, що дало метил 4-(2-трет-бутоксикарбоніламіноетилсульфаніл)бензоат (2.86 г).

Стадія 2

Розчин метил 4-(2-трет-бутоксикарбоніламіноетилсульфаніл)бензоат (2.86г, 8.33ммоль) в дихлорметані (20мл) було оброблено 4М HCl в діоксані (20мл) протягом 2 год. Додали етер (200мл), суспензію відфільтрували, промили етером (2x50мл), гексаном (50мл) і висушили насухо за допомогою насоса, що дало метил 4-(2-аміноетилсульфаніл)бензоату гідрохлорид (2.23г), який було конденсовано з бензофуран 2-карбоною кислотою, як описано вище, що дало бажану сполучку (M+1): 368.

комерційно доступних вихідних матеріалів.

Таблиця 1:

Спл.1

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО - d₆) δ 8.69 (т, J=5.8Гц, 1H), 7.83 (д, J=7.5Гц, 2H), 7.69 (д, J= 9.1Гц, 2H), 7.46 (м, 3H), 6.99 (д, J=9.1Гц, 2H), 4.16 (т, J=5.8Гц, 2H), 3.63 (кв, J=5.8Гц, 2H). ЕМ (обчисл.): 300.1; МС (ESI) m/e: 301.1 (M-1)⁺, 299.0 (M+1)⁺.

Спл.2

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 11.08 (с, 1H), 8.92 (с, 1H), 8.41 (т, J=6Гц, 1H), 7.74 (д, J=8.8Гц, 2H), 7.58 (д, J=6.8Гц, 2H), 7.46 (д, J=15.6Гц, 1H), 7.45-7.37 (м, 3H), 7.03 (д, J=8.8Гц, 2H), 6.72 (д, J=15.6Гц, 1H), 4.13 (т, J=5.2Гц, 2H), 3.60 (кв, J=5.6Гц, 2H).

ЕМ (обчисл.): 326.1; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 327.1, (M-1H)⁻: 325.2.

Спл.3

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 11.07 (с, 1H), 8.91 (с, 1H), 8.42 (т, J=4.8Гц, 1H), 7.72 (д, J=8.4Гц, 2H), 7.27 (т, J=7.2Гц, 2.0Гц), 7.18 (т, J=7.2Гц, 1H), 7.13 (д, J=7.2Гц, 2H), 7.01 (д, J=8.8Гц, 2H), 4.07 (т, J=5.6Гц, 2H), 3.49 (дкв, J₁=5.6Гц, J₂=1.6Гц, 2H), 2.28 (ддд, J₁=4.0Гц, J₂=5.6Гц, J₃=9.6Гц, 1H), 1.95 (ддд, J₁=4.1Гц, J₂=5.2Гц, J₃=8.4 Гц, 1H), 1.39 (ддд, J₁=4.0Гц, J₂=5.2Гц, J₃=9.2Гц, 1H), 1.24 (ддд, J₁ = 4.0Гц, J₂ = 6.4Гц, J₃=10.4Гц, 1H). ЕМ (обчисл.): 340.1; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 341.2, (M-1H)⁻: 339.2.

Спл.4

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 11.08 (с, 1H), 8 92 (с, 1H), 8 31 (т, J=5.6Гц, 1H), 7.73 (д, J=9.2Гц, 2H), 7.52 (д, J=9.2Гц, 2H), 7.41 (д, J=15.6Гц, 1H), 7.03 (д, J=8.8Гц, 2H), 6.99 (д, J=8.8Гц, 2H), 6.55 (д, J=15.6Гц, 1H), 4.12 (т, J=5.6Гц, 2H), 3.81 (с, 3H), 3.58 (кв, J=5.6Гц, 2H). ЕМ (обчисл.): 356.1; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 357.2, (M-1H)⁻: 355.2.

Спл.5

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 10.96 (с, 1H), 8 80 (с, 1H), 8 01 (т, J=4 8Гц, 1H), 7 61 (д, J=8.8Гц, 2H), 7.14-7.02 (м, 5H), 6.86 (д, J=8.8Гц, 2H), 3.32 (кв, J=5.6Гц, 2H), 2.71 (т, J=7.2Гц, 2H), 2.30 (т, J=7.6Гц, 2H). ЕМ (обчисл.): 328.1; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 329.2, (M-1H)⁻: 327.0.

Спл.6

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 11.11 (с, 1H), 10.89 (с, 1H), 8.95 (бр с, 1H), 8.22 (т, J=5.6Гц, 1H), 7.76 (д, J=8.8Гц, 2H), 7.56 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.37 (д, J=8.4Гц, 1H), 7.22 (д, J= 2.0Гц, 1H), 7.08 (т, J=7.6Гц, 1H), 7.02 (д, J=8.4Гц, 2H), 6.93 (т, J=8.4Гц, 1H), 4.09 (псевдо т, J=6.0Гц, 2H), 3.58 (с, 2H), 3.50 (псевдо кв, J=5.6Гц, 2H). ЕМ (обчисл.): 353.1; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 353.9, (M-1H)⁻: 252.0.

Спл.7

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 11.11 (с, 1H), 8.80 (т, J=5.6Гц, 1H), 7.82 (д, J=7.6Гц, 1H), 7.81 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.76 (д, J=8.4Гц, 2H), 7.19 (т, J₁=5.2Гц, 1H), 7.06 (д, J=8.8Гц, 2H), 4.21 (псевдо т, J=6.0Гц, 2H), 3.67 (псевдо кв, J=5.6Гц, 2H). ЕМ (обчисл.): 306.1; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 307.0, (M-1H)⁻: 304.9.

Спл.8

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 8.98 (с, 1H), 8.9 (т, J=5.4Гц, 1H), 8.67 (д, J=4.6Гц, 1H), 8.16 (д, J=8.1Гц, 1H), 7.69 (д, J=8.9Гц, 2H), 7.48 (м, 1H), 6.99 (д, J=8.9Гц, 2H), 4.17 (т, J=5.4Гц, 2H), 3.65 (м,

2Н). ЕМ (обчисл.): 301.11; МС (ESI) м/е (М-1Н)⁻: 300.0.

Спл.9

¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.03 (1Н, с), 8.87 (1Н, бс), 8.74 (1Н, т, J=5.6Гц), 7.93 (2Н, д, J=8.0Гц), 7.75 (2Н, д, J=8.0Гц), 7.69 (3Н, м), 7.47 (1Н, т, J=8.0Гц), 7.39 (2Н, м), 6.99 (2Н, д, J=8.9Гц), 4.18 (2Н, т, J=5.6Гц), 3.66 (2Н, м). ЕМ (обчисл.): 376.41; МС (ESI) м/е (М+1Н)⁺: 377.1, (М-1Н)⁻: 375.0.

Спл.10

ЕМ (обчисл.): 376.1; МС (ESI) м/е (М+1)⁺: 376.9, (М-1Н)⁻: 375.1.

Спл.11

¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.11 (с, 1 НО), 8.95 (с, 1Н), 8.84 (т, J=6.0Гц, 1Н), 7.83 (д, J=4.0Гц, 1Н), 7.77 (д, J=9.2Гц, 2Н), 7.75 (д, J=7.2Гц, 2Н), 7.59 (д, J=4.0Гц, 1Н), 7.49 (псевдо т, J=7.2Гц, 2Н), 7.41 (псевдо т, J=7.6Гц, 1Н), 7.07 (д, J=8.8Гц, 2Н), 4.22 (псевдо т, J=5.6Гц, 2Н), 3.69 (псевдо кв, J=5.2Гц, 2Н). ЕМ (обчисл.): 382.1; МС (ESI) м/е (М+1Н)⁺: 383.1, (М-1Н)⁻: 381.0.

Спл.12

¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.05 (с, 1Н), 10.15 (с, 1Н), 8.36 (т, J=5.6Гц, 1Н), 7.70 (д, J=8.8Гц, 2Н), 7.32 (м, 1Н), 6.97 (д, J=8.8Гц, 2Н), 6.92 (м, 1Н), 6.88 (м, 1Н), 4.04 (т, J=5.6Гц, 2Н), 3.66 (с, 2Н), 3.45 (м, 2Н). ЕМ (обчисл.): 320.1; МС (ESI) м/е (М+1Н)⁺: 320.9, (М-1Н)⁻: 319.0.

Спл.13

¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.04 (с, 1Н), 8.87 (м, 2Н), 8.45 (с, 1Н), 7.97 (м, 4Н), 7.71 (д, J=8.8Гц, 2Н), 7.59 (м, 2Н), 7.02 (д, J=8.8Гц, 2Н), 4.21 (т, J=5.6Гц, 2Н), 3.71 (м, 2Н). ЕМ (обчисл.): 350.1; МС (ESI) м/е (М+1Н)⁺: 350.9, (М-1Н)⁻: 349.1.

Спл.14

¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.04 (с, 1Н), 8.98 (м, 2Н), 8.52 (м, 2Н), 8.19 (д, J=8.8Гц, 1Н), 8.08 (д, J=8.8Гц, 1Н), 7.71 (д, J=8.8Гц, 2Н), 7.62 (м, 1Н), 7.02 (д, J=8.8Гц, 2Н), 4.22 (т, J=5.6Гц, 2Н), 3.72 (м, 2Н). ЕМ (обчисл.): 351.1; МС (ESI) м/е (М+1Н)⁺: 351.8, (М-1Н)⁻: 349.9.

Спл.15

ЕМ (обчисл.): 383.1; МС (ESI) м/е (М+1)⁺: 383.9, (М-1)⁻: 382.2.

Спл.16

¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.04 (с, 1Н), 8.88 (с, 1Н), 8.61 (т, J=4.8Гц, 1Н), 7.78 (д, J=8.4Гц, 2Н), 7.70 (д, J=8.8Гц, 2Н), 7.46 (д, J=8.8Гц, 2Н), 6.99 (д, J=8.6Гц, 2Н), 4.15 (т, J=5.6Гц, 2Н), 3.62 (м, 2Н), 1.29 (с, 9Н). ЕМ (обчисл.): 356.2; МС (ESI) м/е (М+1Н)⁺: 357.0, (М-1Н)⁻: 355.1.

Спл.17

¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.06 (с, 1Н), 8.95 (с, 1Н), 8.72 (д, J=5.2Гц, 1Н), 8.56 (т, J=4.8Гц, 1Н), 8.40 (д, J=7.6Гц, 1Н), 7.80 (м, 1Н), 7.71 (д, J=8.8Гц, 2Н), 7.55 (д, J=16.0Гц, 1Н), 7.00 (д, J=8.8Гц, 2Н), 6.90 (д, J=16.0Гц, 1Н), 4.12 (т, J=5.6Гц, 2Н), 3.59 (м, 2Н). ЕМ (обчисл.): 327.1; МС (ESI) м/е (М+1Н)⁺: 328.1, (М-1Н)⁻: 326.1.

Спл.18

¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.04 (с, 1Н), 8.88 (с, 1Н), 8.73 (т, J=5.6Гц, 1Н), 7.93 (д, J=9.2Гц, 2Н), 7.69 (м, 4Н), 7.47 (т, J=2.4Гц, 2Н), 7.01 (д, J=9.2Гц, 2Н), 6.29 (т, J=2.4Гц, 2Н), 4.18 (т, J=5.6Гц, 2Н), 3.66 (м, 2Н). ЕМ (обчисл.): 365.1; МС (ESI) м/е

(М+1Н)⁺: 366.0, (М-1Н)⁻: 364.2.

Спл.19

¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.04 (с, 1Н), 8.53 (т, J=5.6Гц, 1Н), 7.80 (д, J=9.2Гц, 2Н), 7.70 (д, J=9.2Гц, 2Н), 6.99 (м, 4Н), 5.95 (м, 1Н), 5.80 (м, 1Н), 4.96 (с, 1Н), 4.14 (т, J=5.6Гц, 2Н), 3.60 (м, 2Н), 2.00 (м, 3Н), 1.72 (м, 3Н). ЕМ (обчисл.): 396.2; МС (ESI) м/е (М+1Н)⁺: 397.1, (М-1Н)⁻: 395.2.

Спл.20

¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.08 (с, 1Н), 9.35 (т, J=5.6Гц, 1Н), 8.25 (д, J=7.6Гц, 1Н), 8.15 (д, J=8.0Гц, 1Н), 7.73 (д, J=8.8Гц, 2Н), 7.68-7.58 (м, 2Н), 7.03 (д, J=9.2 Гц, 2Н), 4.23 (псевдот, J=6.4Гц, 2Н), 3.74 (псевдо кв, J=6.0Гц, 2Н). ЕМ (обчисл.): 357.1; МС (ESI) м/е (М+1Н)⁺: 358.1, (М-1Н)⁻: 356.0.

Спл.21

¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.07 (с, 1Н), 9.47 (т, J=5.6 На, 1Н), 7.90 (псевдо т, J=9.2Гц, 2Н), 7.73 (д, J=8.8Гц, 2Н), 4.59 (тд, J₁=7.6Гц, J₂=0.8Гц, 1Н), 7.52 (тд, J₂=8.0 Гц, J₂=1.2Гц, 1Н), 7.03 (д, J=8.8Гц, 2Н), 4.24 (т, J=6.0Гц, 2Н), 3.72 (псевдо кв, J=6.0Гц, 2Н). ЕМ (обчисл.): 341.1; МС (ESI) м/е (М+1Н)⁺: 342.1, (М-1Н)⁻: 340.2.

Спл.22

¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.08 (с, 1Н), 9.70 (с, 1Н), 8.91, (т, J=5.6Гц, 1Н), 7.72 (д, J=8.4Гц, 2Н), 6.97 (д, J=8.4Гц, 2Н), 4.10 (м, 2Н), 3.93 (м, 2Н), 3.54 (м, 2Н), 3.27 (м, 2Н), 3.08 (м, 2Н), 2.21 (м, 1Н), 2.01 (м, 1Н), 1.51 (м, 10Н). ЕМ (обчисл.): 375.2; МС (ESI) м/е (М+1Н)⁺: 376.1, (М-1Н)⁻: 374.1.

Спл.23

¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.09 (с, 1Н), 8.35 (д, J=6.8Гц, 2Н), 7.72 (д, J=9.2Гц, 2Н), 7.25 (д, J=6.8Гц, 2Н), 6.98 (д, J=9.2Гц, 2Н), 4.10 (т, J=5.6Гц, 2Н), 3.97 (м, 2Н), 3.54 (м, 10Н). ЕМ (обчисл.): 399.2; МС (ESI) м/е (М+1Н)⁺: 400.1, (М-1Н)⁻: 398.1.

Спл.24

ЕМ (обчисл.): 290.1; МС (ESI) м/е (М+1)⁺: 291.1, (М-1Н)⁻: 289.2.

Спл.25

ЕМ (обчисл.): 377.1; МС (ESI) м/е (М+1)⁺: 377.9, (М-1Н)⁻: 376.0.

Спл.26

ЕМ (обчисл.): 377.1; МС (ESI) м/е (М+1)⁺: 378.0, (М-1Н)⁻: 375.9

Спл.27

¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.04 (с, 1Н), 9.11 (т, J=5.6Гц, 1Н), 7.70 (д, J=9.2Гц, 2Н), 7.62 (м, 2Н), 7.29 (м, 2Н), 7.01 (д, J=9.2Гц, 2Н), 4.21 (т, J=5.6Гц, 2Н), 3.71 (м, 2Н). ЕМ (обчисл.): 340.1; МС (ESI) м/е (М+1Н)⁺: 341.0, (М-1Н)⁻: 339.1.

Спл.28

ЕМ (обчисл.): 289.1; МС (ESI) м/е (М+1Н)⁺: 290.0, (М-1Н)⁻: 287.8.

Спл.29

¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.04 (с, 1Н), 10.43 (с, 1Н), 8.62 (т, J=6.0Гц, 1Н), 7.94 (д, J=6.4Гц, 2Н), 7.853 (м, 4Н), 7.70 (д, J=9.2Гц, 2Н), 7.60 (м, 1Н), 7.52 (м, 2Н), 7.00 (д, J=9.2Гц, 2Н), 4.16 (т, J=6.0Гц, 2Н), 3.63 (дт, J₁=5.6Гц, J₂=6.0Гц, 2Н). ЕМ (обчисл.): 419.2; МС (ESI) м/е (М+1Н)⁺: 420.2, (М-1Н)⁻: 418.3.

Спл.30

¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.04 (с, 1Н), 9.23 (т, J=6.0Гц, 1Н), 9.01 (с, 1Н), 8.89 (д, J=6.8Гц,

2Н), 8.38 (д, J=6.4Гц, 2Н), 7.70 (д, J=9.2Гц, 2Н), 7.00 (д, J=9.2Гц, 2Н), 4.22 (т, J=5.6Гц, 2Н), 3.71 (м, 2Н). ЕМ (обчисл.): 384.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 384.9, (M-1H)⁻: 382.9.

Спл.31

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 11.04 (с, 1Н), 7.69 (д, J=8.4Гц, 2Н), 7.56 (т, J=5.6Гц, 1Н), 7.01 (д, J=8.8Гц, 2Н), 4.01 (т, J=5.6Гц, 2Н), 3.40 (м, 2Н), 1.95 (м, 3Н), 1.69 (м, 12Н). ЕМ (обчисл.): 358.2; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 358.9, (M-1H)⁻: 357.2.

Спл.32

ЕМ (обчисл.): 336.09; МС (ESI) м/е (M-1H)⁻: 335.3.

Спл.33

ЕМ (обчисл.): 370.12; МС (ESI) м/е (M-1H)⁻: 369.0.

Спл.34

ЕМ (обчисл.): 344.10, МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 345.0, (M-1H)⁻: 343.1.

Спл.35

ЕМ (обчисл.): 360.13, МС (ESI) м/е (M-1H)⁻: 359.1.

Спл.36

ЕМ (обчисл.): 344.10, МС (ESI) м/е (M-1H)⁻: 358.8

Спл.37

ЕМ (обчисл.): 336.09; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 337.2, (M-1H)⁻: 335.0.

Спл.38

ЕМ (обчисл.): 328.14; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 329.2, (M-1H)⁻: 327.2.

Спл.39

ЕМ (обчисл.): 368.03; МС (ESI) м/е (M-1H)⁻: 367.0.

Спл.40

ЕМ (обчисл.): 328.14; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 328.8, (M-1H)⁻: 327.2.

Спл.41

ЕМ (обчисл.): 364.08; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 365.1, (M-1H)⁻: 363.2.

Спл.42

ЕМ (обчисл.): 344.14; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 345.1, (M-1H)⁻: 343.1.

Спл.43

ЕМ (обчисл.): 344.14; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 345.0, (M-1H)⁻: 343.2.

Спл.44

ЕМ (обчисл.): 348.11; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 348.8, (M-1H)⁻: 346.9.

Спл.45

ЕМ (обчисл.): 412.11, МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 413.3, (M-1H)⁻: 411.0.

Спл.46

ЕМ (обчисл.): 412.11; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 413.2, (M-1H)⁻: 411.1.

Спл.47

ЕМ (обчисл.): 376.14; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 377.0, (M-1H)⁻: 375.2.

Спл.48

ЕМ (обчисл.): 339.12, МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 340.1, (M-1H)⁻: 338.3.

Спл.49

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 11.53 (с, 1Н), 11.04 (с, 1Н), 8.12 (д, J=7.6Гц, 2Н), 8.01 (с, 1Н), 7.70 (д, J=9.2Гц, 2Н), 7.40 (д, J=8.0Гц, 1Н), 7.10 (м,

2Н), 7.017 (д, J=8.8Гц, 2Н), 4.16 (т, J=5.6Гц, 2Н), 3.64 (м, 2Н). ЕМ (обчисл.): 339.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 340.0, (M-1H)⁻: 338.1.

Спл.50

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 9.37 (с, 1Н), 9.21 (т, J=5.2Гц, 1Н), 9.02 (с, 1Н), 8.15 (т, J=9.2Гц, 2Н), 7.94 (м, 1Н), 7.74 (м, 3Н), 7.02 (д, J=8.8Гц, 2Н), 4.24 (т, J=5.6Гц, 2Н), 3.75 (м, 2Н). ЕМ (обчисл.): 351.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 352.0, (M-1H)⁻: 349.9.

Спл.51

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 11.11 (с, 1Н) 9.09 (д, J=4.4Гц, 1Н), 8.70 (д, J=7.6Гц, 1Н), 8.65 (д, J=7.6Гц, 1Н), 8.29 (д, J=8.0Гц, 1Н), 7.79 (м, 4Н), 7.10 (д, J=8.8Гц, 2Н), 4.30 (т, J=5.6Гц, 2Н), 3.89 (м, 2Н). ЕМ (обчисл.): 351.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 352.0, (M-1H)⁻: 349.9.

Спл.52

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 13.57 (с, 1Н), 11.04 (с, 1Н), 8.88 (с, 1Н), 8.53 (т, J=5.6Гц, 1Н), 8.16 (д, J=8.0Гц, 1Н), 7.70 (д, J=8.8Гц, 2Н), 7.60 (д, J=8.4Гц, 1Н), 7.40 (т, J=8.0Гц, 1Н), 7.23 (т, J=8.0Гц, 1Н), 7.01 (д, J=8.8Гц, 2Н), 4.19 (т, J=6.0Гц, 2Н), 3.68 (м, 2Н). ЕМ (обчисл.): 340.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 341.1, (M-1H)⁻: 339.2.

Спл.53

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 11.04 (с, 1Н), 8.89 (м, 2Н), 8.45 (с, 1Н), 7.93 (с, 2Н), 7.70 (д, J=8.4Гц, 2Н), 7.01 (д, J=8.8Гц, 2Н), 4.20 (т, J=5.6Гц, 2Н), 3.69 (м, 2Н). ЕМ (обчисл.): 341.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 341.8, (M-1H)⁻: 340.0.

Спл.54

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 9.07 (с, 1Н), 9.24 (д, J=8.0Гц, 1Н), 8.53 (м, 1Н), 8.03 (м, 2Н), 7.82 (т, J=6.8Гц, 1Н), 7.71 (м, 3Н), 7.03 (д, J=8.4Гц, 2Н), 4.24 (т, J=4.8Гц, 2Н), 3.76 (м, 2Н). ЕМ (обчисл.): 351.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 351.9, (M-1H)⁻: 350.1.

Спл.55

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 9.39 (с, 1Н), 9.11 (с, 1Н), 8.59 (с, 1Н), 8.25 (м, 1Н), 7.87 (м, 2Н), 7.70 (м, 2Н), 7.02 (м, 2Н), 4.23 (с, 2Н), 3.76 (с, 2Н). ЕМ (обчисл.): 351.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 351.8, (M-1H)⁻: 349.9.

Спл.56

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 11.04 (с, 1Н), 9.47 (м, 1Н), 9.23 (м, 1Н), 8.19 (м, 2Н), 7.98 (м, 2Н), 7.70 (д, J=8.8Гц, 2Н), 7.02 (д, J=8.4Гц, 2Н), 4.25 (т, J=5.2Гц, 2Н), 3.78 (м, 2Н). ЕМ (обчисл.): 352.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 352.8, (M-1H)⁻: 350.9.

Спл.57

ЕМ (обчисл.): 350.11; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 351.1, (M-1H)⁻: 349.1.

Спл.58

ЕМ (обчисл.): 351.12; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 352.2, (M-1H)⁻: 350.0.

Спл.59

ЕМ (обчисл.): 365.14; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 366.0, (M-1H)⁻: 364.2.

Спл.60

ЕМ (обчисл.): 368.12; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 369.0, (M-1H)⁻: 367.1.

Спл.61

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 11.04 (с, 1Н), 8.88 (с, 1Н), 8.68 (т, J=5.6Гц, 1Н), 8.34 (с, 1Н), 8.14 (с, 1Н), 7.75 (д, J=8.0Гц, 1Н), 7.70 (д, J=8.4Гц, 2Н), 7.61 (д, J=8.0Гц, 1Н), 7.01 (д, J=8.8Гц, 2Н), 4.18 (т,

J=6.0Гц, 2H), 3.66 (м, 2H). ЕМ (обчисл.): 340.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 341.0, (M-1H)⁻: 339.2

Спл.62

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.04 (с, 1H), 8.11 (м, 2H), 7.98 (с, 1H), 7.70 (д, J=9.2 Гц, 2H), 7.47 (д, J=7.6Гц, 1H), 7.20 (т, J=8.4Гц, 1H), 7.13 (т, J=6.8Гц, 1H), 7.01 (д, J=9.2Гц, 2H), 4.15 (т, J=6.0Гц, 2H), 3.82 (с, 3H), 3.62 (м, 2H). ЕМ (обчисл.): 353.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 354.0, (M-1H)⁻: 351.9.

Спл.63

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.05 (с, 1H), 9.14 (т, J=5.6Гц, 1H), 8.19 (д, J=8.4Гц, 1H), 8.08 (д, J=8.4Гц, 1H), 7.85 (т, J=8.4Гц, 1H), 7.69 (м, 4H), 7.03 (д, J=8.8Гц, 2H), 4.24 (т, J=6.0Гц, 2H), 4.15 (с, 3H), 3.78 (м, 2H). ЕМ (обчисл.): 381.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 381.9, (M-1H)⁻: 380.1.

Спл.64

ЕМ (обчисл.): 380.14; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 381.0, (M-1H)⁻: 379.0.

Спл.65

ЕМ (обчисл.): 380.14; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 381.2, (M-1H)⁻: 378.9.

Спл.66

ЕМ (обчисл.): 351.12; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 352.0, (M-1H)⁻: 350.0.

Спл.67

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.05 (с, 1H), 8.26 (т, J=5.6Гц, 1H), 7.70 (д, J=8.8Гц, 2H), 7.41-7.35 (м, 4H), 7.29 (м, 1H), 7.21 (с, 1H), 7.00 (д, J=9.2, 2H), 4.12 (т, J=6.0Гц, 2H), 3.54 (псевдо кв, J=6.0Гц, 2H), 2.01 (с, 3H). ЕМ (обчисл.): 340.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 340.9, (M-1H)⁻: 339.2.

Спл.68

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.08 (с, 1H), 10.72 (бр с, 1H), 8.81 (т, J=5.2Гц, 1H), 7.94 (дд, J₁=8.4Гц, J₂=2.0Гц, 1H), 7.73 (д, J=8.8Гц, 2H), 7.32 (с, 1H), 7.03 (д, J=9.2Гц, 2H), 4.60 (с, 2H), 4.13 (псевдо т, J=5.6Гц, 2H), 3.70 (псевдо кв, J=5.2Гц, 2H), 2.83 (с, 6H). ЕМ (обчисл.): 397.2; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 398.1, (M-1H)⁻: 396.0.

Спл.71

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 0.92 (3H, т, 7Гц); 1.53 (1H, м); 1.72 (1H, м); 2.48 (3H, с); 3.94 (1H, м); 4.03 (2H, м); 6.62 (1H, с); 6.78 (1H, дд); 6.92 (1H, д); 7.01 (2H, д); 7.08 (1H, с); 7.31 (1H, д); 7.7 (2H, д); 8.27 (2H, д, 7Гц); 9.25 (1H, с). МС (M+1): 425.

Спл.72

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 0.90 (2H, дд); 0.91 (3H, т, 7Гц); 1.1 (2H, бр. С); 1.52 (1H, м); 1.68 (1H, м); 1.92 (1H, м); 2.0-2.1 (3H, м*); 2.25 (1H, м); 2.48 (3H, с); 3.24 (1H, м); 3.37 (4H, м); 3.54 (1H, м); 3.95 (1H, м); 4.03 (2H, м); 6.66 (1H, с); 6.97 (1H, м); 6.99 (2H, д, 9Гц); 7.07 (1H, дд, 9.2Гц); 7.12 (1H, д, 6Гц); 7.28 (1H, дд, 20.2Гц); 7.45 (1H, т, 9Гц); 7.7 (2H, д, 9Гц); 8.29 (1H, д, 8Гц). МС (M+1): 548.

Спл.73

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 2.00 (2H, м); 2.64 (1H, м); 2.75 (1H, м); 4.1 (1H, м); 4.18 (1H, м); 4.39 (1H, м); 6.98 (2H, д, 9Гц); 7.14 (1H, м); 7.19-7.28 (5H, м); 7.32 (1H, т, 8Гц); 7.45 (1H, м); 7.58 (1H, с); 7.65 (1H, д, 7Гц); 7.68 (2H, д, 9Гц); 7.76 (1H, д, J=7Гц), 8.74 (1H, д, 7Гц). МС (M-1): 443.

Спл.78

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 3.56 (2H, м); 4.15 (1H, м); 4.23 (1H, м); 4.57 (2H, с); 4.94 (1H, м); 6.99 (2H, д,

9Гц); 7.33 (1H, т, 7Гц); 7.38 (5H, с); 7.47 (1H, т, 7Гц) 7.58 (1H, с); 7.65 (1H, д, 8Гц); 7.70 (2H, д, 9Гц); 7.77 (1H, д, 8Гц); 8.90 (1H, с); 9.0 (1H, д, 8Гц). МС (M+1): 509.

Спл.79

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 2.7-2.81 (2H, м); 3.78 (2H, с); 4.12 (1H, дд, 10.5Гц); 4.22 (1H, дд, 10.7Гц); 4.51 (1H, м); 6.97 (2H, д, 9Гц); 7.22 (1H, м); 7.28 (2H, м); 7.29 (2H, с); 7.33 (1H, т, 7Гц); 7.46 (1H, тд, 7.1Гц); 7.58 (1H, с); 7.65 (1H, д, 8Гц); 7.70 (2H, д, 9Гц); 7.77 (2H, д, 8Гц); 8.79 (1H, д, 8Гц). МС (M+1): 475.

Спл.80

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 2.47 (3H, д, 1Гц); 3.57-3.62 (3H, м); 3.77 (3H, с); 4.08 (1H, т, 6Гц); 6.64 (1H, с); 6.92 (1H, дд, 9.3Гц); 6.99 (2H, д, 9Гц); 7.12-7.15 (2H, с + д); 7.42 (1H, д, 9 Гц); 7.7 (2H, д, 9Гц); 8.49 (1H, т, 6Гц); 8.88 (1H, с). МС (M+1): 411.

Спл.91

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.07 (с, 1H), 8.91 (с, 1H), 8.24 (т, J=5.6Гц, 1H), 7.73 (д, J=9.2Гц, 2H), 7.57 (д, J=6.8Гц, 2H), 7.44 (д, J=16.0Гц, 1H, знаходиться під м при 7.41), 7.41 (м, 3H), 7.00 (д, J=8.8Гц, 2H), 6.63 (д, J=16.0Гц, 1H), 4.10 (псевдо т, J=6.0Гц, 2H), 3.37 (псевдо кв, J=6.4Гц, 2H), 1.96 (псевдо п, J=6.4Гц, 2H). ЕМ (обчисл.): 340.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 341.2, (M-1H)⁻: 339.3.

Спл.92

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.07 (с, 1H), 8.15 (с, 1H), 7.73 (д, J=8.4Гц, 2H), 7.51 (д, J=8.4Гц, 2H), 7.38 (д, J=15.6Гц, 1H), 6.99 (м, 4H), 6.48 (д, J=15.6Гц, 1H), 4.09 (псевдо т, J=6.0Гц, 2H), 3.80 (с, 3H), 3.35 (псевдо кв, J=5.2Гц, 2H), 1.94 (псевдо кв, J=6.0Гц, 2H). ЕМ (обчисл.): 370.2; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 371.0, (M-1H)⁻: 368.9.

Спл.93

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 10.96 (с, 1H), 8.90 (т, J=5.6Гц, 1H), 8.31 (с, 1H), 7.98 (дд, J₁=7.2Гц, J₂=1.6Гц, 2H), 7.62 (д, J=8.4Гц, 2H), 7.40 (псевдо т, J=7.2Гц, 2H), 7.31 (псевдо пт, J₁=7.2Гц, J₂=2.0Гц, 1H), 6.90 (д, J=9.2Гц, 2H), 4.03 (т, J=5.6Гц, 2H), 3.42 (псевдо кв, J=6.0Гц, 2H), 1.98 (псевдо п, J=6.0Гц, 2H). ЕМ (обчисл.): 397.1; МС 3.43 (ESI) м/е (M+1H)⁺: 397.9, (M-1H)⁻: 396.0.

Спл.94

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.09 (с, 1H), 8.26 (д, J=7.2Гц, 1H), 7.74 (д, J=8.4Гц, 2H), 7.58 (д, J=7.2Гц, 2H), 7.44 (м, 4H), 7.05 (д, J=8.8Гц, 2H), 6.68 (д, J=16.4Гц, 1H), 4.27 (м, 1H), 4.07 (м, 1H), 3.96 (м, 1H), 1.25 (д, J=6.8Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 340.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 341.1, (M-1H)⁻: 339.1.

Спл.95

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.09 (с, 1H), 8.27 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.74 (д, J=8.8Гц, 2H), 7.58 (д, J=7.2Гц, 2H), 7.46 (д, J=16.0Гц, 1H), 7.42 (м, 3H), 7.04 (д, J=9.2Гц, 2H), 6.68 (д, J=16.4Гц, 1H), 4.27 (псевдо п, J=6.8Гц, 1H), 4.07 (дд, J₁=5.6Гц, J₂=10.0Гц, 1H), 3.96 (дд, J₁=5.6Гц, J₂=9.6Гц, 1H), 1.25 (д, J=7.2Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 340.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 341.1, (M-1H)⁻: 339.1.

Спл.96

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.05 (с, 1H), 8.87 (с, 1H), 8.12 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.67 (дт, J₁=8.8Гц, J₂=2.0Гц, 1H), 7.54 (дд, J₁=8.4Гц, J₂=1.6Гц, 2H), 7.43-7.33 (м, 4H), 6.99 (дт, J₁=9.2Гц, J₂=2Гц, 2H), 6.65 (д, J=15.6Гц, 1H), 4.26 (м, 1H),

4.01 (дд, $J_1=9.6$ Гц, $J_2=4.8$ Гц, 1H), 3.94 (дд, $J_1=9.6$ Гц, $J_2=5.6$ Гц, 1H), 1.66 (м, 1H), 1.49 (м, 2H), 0.91 (д, $J=6.8$ Гц, 3H), 0.87 (д, $J=6.4$ Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 382.2; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 383.0, (M-1H)⁻: 381.1.

Спл.97

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₅) δ 10.95 (с, 1H), 8.81 (с, 1H), 8.05 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.62 (д, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.47 (д, $J=6.8$ Гц, 2H), 7.37-7.28 (м, 4H), 6.92 (дт, $J_1=8.4$ Гц, $J_2=1.6$ Гц, 2H), 6.61 (д, $J=16$ Гц, 1H), 4.21 (м, 1H), 3.94 (м, 1H), 3.86 (м, 1H), 1.69 (д, $J=12.4$ Гц, 1H), 1.59-1.52 (м, 4H), 1.42 (т, $J=7.2$ Гц, 2H), 1.28 (м, 1H), 1.15-1.05 (м, 3H), 0.90 (м, 1H), 0.77 (м, 1H). ЕМ (обчисл.): 422.2; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 423.2, (M-1H)⁻: 421.2.

Спл.98

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.03 (с, 1H), 8.88 (с, 1H), 8.09 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.69 (дт, $J_1=8.8$ Гц, $J_2=2.8$ Гц, 2H), 7.432-7.32 (смуги м, 4H), 6.99 (дт, $J_1=9.2$ Гц, $J_2=2.4$ Гц, 2H), 6.73 (д, $J=15.6$ Гц, 1H), 4.05 (с, 3H), 1.98 (м, 1H), 0.95 (д, $J=2.4$ Гц, 3H), 0.93 (д, $J=2.4$ Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 368.2; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 368.7, (M-1H)⁻: 367.1.

Спл.99

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.04 (с, 1H), 8.32 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7.69 (д, $J=9.2$ Гц, 2H), 7.53 (м, 2H), 7.43-7.34 (м, 4H), 7.28-7.22 (м, 3H), 7.18 (м, 2H), 6.99 (д, $J=9.2$ Гц, 2H), 6.63 (д, $J=16$ Гц, 1H), 4.38 (м, 1H), 4.02 (д, $J=6.4$ Гц, 2H), 2.99 (м, 1H), 2.88 (м, 1H). Браує ОН або NH. ЕМ (обчисл.): 416.2; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 417.3, (M-1H)⁻: 415.2.

Спл.100

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.04 (с, 1H), 8.78 (с, 1H), 8.32 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7.69 (д, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.52 (дд, $J_1=8.4$ Гц, $J_2=1.6$ Гц, 2H), 7.41-7.34 (м, 4H), 7.28-7.23 (м, 4H), 7.19-7.15 (м, 1H), 6.99 (д, $J=9.2$ Гц, 2H), 6.63 (д, $J=15.6$ Гц, 1H), 4.38 (м, 1H), 4.01 (д, $J=4.4$ Гц, 2H), 2.99 (дд, $J_1=13.6$ Гц, $J_2=6$ Гц, 1H), 2.88 (дд, $J_1=14$ Гц, $J_2=8$ Гц, 1H). ЕМ (обчисл.): 416.2; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 417.2, (M-1H)⁻: 415.2.

Спл.101

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.05 (с, 1H), 8.87 (с, 1H), 8.12 (д, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.69 (д, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.53 (д, $J=7.2$ Гц, 2H), 7.43-7.33 (м, 4H), 6.99 (д, $J=9.2$ Гц, 2H), 6.65 (д, $J=15.6$ Гц, 1H), 4.25 (м, 1H), 4.01 (дд, $J=9.6$ Гц, 4 8Гц, 1H), 3.94 (дд, $J_1=9.6$ Гц, $J_2=5.6$ Гц, 1H), 1.66 (м, 1H), 1.148 (м, 2H), 0.91 (д, $J=6.8$ Гц, 3H), 0.87 (д, $J=6.4$ Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 382.2; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 383.2, (M-1H)⁻: 381.2.

Спл.102

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.03 (с, 1H), 8.87 (с, 1H), 8.08 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7.69 (д, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.55 (д, $J=1.2$ Гц, 2H), 7.43-7.32 (м, 4H), 6.99 (д, $J=9.2$ Гц, 2H), 6.73 (д, $J=16$ Гц, 1H), 4.05 (с, 3H), 1.98 (м, 1H), 0.946 (д, $J=2$ Гц, 3H), 0.93 (д, $J=2.4$ Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 368.2; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 369.1, (M-1H)⁻: 367.1.

Спл.103

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.04 (с, 1H), 8.14 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.69 (дт, $J_1=8.8$ Гц, $J_2=2.8$ Гц, 2H), 7.54 (дд, $J_1=6.8$, $J_2=1.2$ Гц, 2H), 7.43-7.32 (м, 4H), 6.99 (дт, $J_1=8.8$ Гц, $J_2=3.2$ Гц, 2H), 6.66 (д, $J=15.6$ Гц, 1H), 4.16 (м, 1H), 4.03 (дд, $J_1=10$ Гц, $J_2=5.6$ Гц, 1H), 3.96 (дд, $J_1=10$ Гц, $J_2=5.2$ Гц, 1H), 1.67 (м, 1H), 1.53 (м, 1H), 1.36-1.27 (м, 4H), 0.87 (т,

$J=6.4$ Гц, 3H). Браує 1H, NH або OH. ЕМ (обчисл.): 382.2; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 383.1, (M-1H)⁻: 381.1.

Спл.104

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 10.97 (с, 1H), 8.25 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.64 (дт, $J_1=8.8$ Гц, $J_2=2$ Гц, 2H), 7.46 (дд, $J_1=7.6$ Гц, $J_2=2$ Гц, 2H), 7.34-7.18 (смуги м, 6H), 6.93 (дт, $J_1=9.2$ Гц, $J_2=2.8$ Гц, 2H), 6.54 (д, $J=15.6$ Гц, 1H), 4.31 (м, 1H), 3.95 (д, $J=4.8$ Гц, 2H), 2.93 (дд, $J_1=13.6$ Гц, $J_2=5.6$ Гц, 1H), 2.79 (дд, $J_1=13.6$ Гц, $J_2=8.4$ Гц, 1H). ЕМ (обчисл.): 450.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 451.2, (M-1H)⁻: 449.2.

Спл.105

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 10.97 (с, 1H), 8.07 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7.62 (дт, $J_1=8.8$ Гц, $J_2=2.8$ Гц, 2H), 7.47 (дд, $J_1=8.8$ Гц, $J_2=1.6$ Гц, 2H), 7.34-7.26 (смуги м, 4H), 6.93 (дт, $J_1=8.8$ Гц, $J_2=2.8$ Гц, 2H), 6.61 (д, $J=15.6$ Гц, 1H), 4.04 (м, 1H), 3.98 (дд, $J_1=15.6$ Гц, $J_2=5.6$ Гц, 1H), 3.90 (дд, $J_1=9.2$, $J_2=5.6$ Гц, 1H), 1.64 (м, 1H), 1.46 (м, 1H), 0.85 (т, $J=6.8$ Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 354.2; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 354.6, (M-1H)⁻: 353.2.

Спл.106

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 10.97 (с, 1H), 8.07 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7.62 (д, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.47 (дд, $J_1=6.8$ Гц, $J_2=1.6$ Гц, 2H), 7.35-7.62 (смуги м, 4H), 6.93 (дт, $J_1=9.2$, $J_2=2$ Гц, 2H), 6.61 (д, $J=15.6$ Гц, 1H), 3.98 (дд, $J_1=9.6$ Гц, $J_2=5.6$ Гц, 1H), 3.90 (дд, $J_1=9.6$, $J_2=4.8$ Гц, 1H), 1.65 (м, 1H), 1.49 (м, 1H), 0.85 (т, $J=7.2$ Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 354.2; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 354.8, (M-1H)⁻: 353.1.

Спл.107

ЕМ (обчисл.): 400.49; МС (ESI) м/е (M+1): 401.0, (M-1): 399.0.

Спл.108

ЕМ (обчисл.): 400.49; МС (ESI) м/е (M+1): 401.1, (M-1): 399.2.

Спл.109

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 10.97 (с, 1H), 8.80 (бр с, 1H), 8.73 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.62 (д, $J=9.2$ Гц, 2H), 7.48 (д, $J=6.8$ Гц, 2H), 7.38-7.27 (смуги м, 8H), 7.21 (т, $J=7.2$ Гц, 1H), 6.93 (д, $J=8.8$, 2H), 6.69 (д, $J=15.6$ Гц, 1H), 5.30 (дд, $J_1=13.6$ Гц, $J_2=7.6$ Гц, 1H), 4.19 (д, $J=6.4$ Гц, 2H). ЕМ (обчисл.): 402.2; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 403.2, (M-1H)⁻: 400.9.

Спл.110

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 10.97 (с, 1H), 8.80 (бр с, 1H), 8.74 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7.62 (дт, $J_1=8.8$ Гц, $J_2=2$ Гц, 2H), 7.48 (дд, $J_1=6.4$ Гц, $J_2=1.6$ Гц, 2H), 7.39-7.27 (смуги м, 8H), 7.21 (тт, $J_1=7.6$ Гц, $J_2=1.2$ Гц, 1H), 6.93 (дт, $J_1=9.2$ Гц, $J_2=2.4$ Гц, 2H), 6.69 (д, $J=15.6$, 1H), 5.29 (дд, $J_1=8$ Гц, $J_2=6.4$ Гц, 1H), 4.18 (д, $J=6.4$ Гц, 2H). ЕМ (обчисл.): 402.2; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 402.9, (M-1H)⁻: 401.2.

Спл.111

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 8.25 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7.83 (д, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.48 (д, $J=6.4$ Гц, 2H), 7.39-7.27 (смуги м, 4H), 7.01 (д, $J=8.8$ Гц, 2H), 6.58 (д, $J=16.4$ Гц, 1H), 4.25 (м, 1H), 4.03 (м, 2H), 3.73 (м, 3H), 3.12 (м, 2H), 2.06 (м, 1H), 1.93 (м, 1H). ЕМ (обчисл.): 432.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 433.2, (M-1H)⁻: 430.0.

Спл.112

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 8.24 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7.82 (д, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.48 (д, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.84-7.29 (смуги м, 4H), 7.01 (д, $J=8.8$ Гц, 2H), 6.58

(д, J=16.4Гц, 1H), 4.35 (м, 1H), 4.03 (м, 2H), 3.70 (с, 3H), 3.13 (м, 2H), 2.06 (м, 1H), 1.93 (м, 1H). ЕМ (обчисл.): 432.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 432.2, (M-1H)⁻: 430.2.

Спл.113

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 8.50 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.83 (дт, J₁=9.2Гц, J₂=2.8Гц, 2H), 7.48 (дд, J₁=6Гц, J₂=1.6Гц, 2H), 7.39 (д, J=16Гц, 1H), 7.31 (м, 9H), 6.97 (дт, J₁=9.2Гц, J₂=2.4Гц, 2H), 6.57 (д, J=16Гц, 1H), 4.72 (м, 1H), 4.50 (с, 1H), 4.16 (дд, J₁=9.6 Гц, J₂=5.2Гц), 1H, 4.08 (дд, J₁=10Гц, J₂=4.8Гц, 1H), 3.45 (дд, J₁=14.4Гц, J₂=5.6 Гц, 1H), 3.36 (дд, J₁=14.4Гц, J₂=6.8Гц, 1H). ЕМ (обчисл.): 492.2; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 494.3, (M-1H)⁻: 492.2.

Спл.114

¹H ЯМР (400МГц, DMSO) δ 11.07 (бр с, 1H), 8.38 (д, J=7.6Гц, 2H), 7.84 (дц, J₁=3.6Гц, J₂=1.2Гц, 1H), 7.77 (дд, J₁=4.8Гц, J₂=1.2Гц, 1H), 7.72 (д, J=8.4Гц, 2H), 7.16 (дд, J₁=3.6Гц, J₂=5.2Гц, 1H), 7.02 (д, J₁=8.4Гц, 2H), 4.20 (м, 1H), 4.13 (дд, J₁=6.4Гц, J₂=9.6Гц, 1H), 4.04 (дд, J₁=5.2Гц, J₂=9.2Гц, 2H) 1.77 (м, 1H), 1.63 (м, 1H), 1.21 (д, J=6.4Гц, 1H), 0.96 (д, J=7.2Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 334.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 335.0, (M-1H)⁻: 333.0.

Спл.115

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.03 (с, 1H), 8.37 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.94 (д, J=8.4Гц, 2H), 7.72 (м, 6H), 7.48 (м, 2H), 7.39 (м, 1H), 7.00 (д, J=8.4Гц, 2H), 4.24 (м, 1H), 4.06 (м, 2H), 1.74 (м, 2H), 0.95 (т, J=7.2Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 404.2; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 405.2, (M-1H)⁻: 403.2.

Спл.116

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.03 (с, 1H), 8.87 (с, 1H), 8.50 (д, J=8.4Гц, 1H), 8.44 (с, 1H), 7.97 (м, 4H), 7.70 (д, J=8.8Гц, 2H), 7.59 (м, 2H), 7.02 (д, J=8.8Гц, 2H), 4.29 (м, 1H), 4.14 (м, 2H), 1.68 (м, 2H), 0.98 (т, J=7.2Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 378.2; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 378.9, (M-1H)⁻: 377.0.

Спл.117

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 10.98 (с, 1H), 8.82 (с, 1H), 8.27 (д, J=8.4Гц, 1H), 7.64 (д, J=9.2Гц, 2H), 7.48 (дд, J₁=6.4Гц, J₂=1.6Гц, 2H), 7.38 (д, J=15.6Гц, 1H), 7.36-7.27 (м, 3H), 7.23-7.19 (м, 4H), 7.14 (м, 1H), 6.92 (д, J=8.8Гц, 2H), 6.61 (д, J=15.6Гц, 1H), 4.29 (м, 1H), 4.08 (дд, J₁=9.6Гц, J₂=5.6Гц, 1H), 3.98 (дд, J₁=9.6Гц, J₂=4.4Гц, 1H), 3.70 (д, J=2.4Гц, 2H), 2.67 (дд, J₁=6.8Гц, J₂=13.6Гц, 1H), 2.58 (дд, J₁=13.2Гц, J₂=7.2Гц, 1H). ЕМ (обчисл.): 460.2; МС (ESI) м/е (M-1H)⁻: 460.8.

Спл.118

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.02 (с, 1H), 8.31 (д, J=8.4Гц, 1H), 7.83 (д, J=7.2Гц, 2H), 7.68 (д, J=8.8Гц, 2H), 7.52-7.42 (м, 3H), 6.99 (д, J=9.2Гц, 2H), 4.22 (м, 1H), 4.11 (дд, J₁=6.4Гц, J₂=10.0Гц, 1H), 4.01 (дд, J₁=6.0Гц, J₂=9.6Гц, 1H), 1.73 (м, 1H), 1.62 (м, 1H), 0.93 (т, J=7.6Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 328.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 329.1, (M-1H)⁻: 327.0.

Спл.119

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.03 (с, 1H), 8.08 (д, J=7.2Гц, 1H), 7.69 (д, J=8.8Гц, 2H), 7.24 (м, 5H), 6.96 (д, J=9.2Гц, 2H), 3.94 (м, 3H), 3.43 (с, 2H), 1.64 (м, 1H), 1.47 (м, 1H), 0.86 (т, 7.2Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 342.2; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 343.0, (M-1H)⁻: 341.1.

Спл.120

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.03 (с, 1H), 7.81 (д, J=7.6Гц, 1H), 7.69 (д, J=8.4Гц, 2H), 7.23-7.10 (м, 5H), 6.94 (д, J=9.2Гц, 2H), 3.94 (м, 2H), 3.84 (м, 1H), 2.81 (т, J=7.2Гц, 2H), 2.40 (т, J=7.6Гц, 2H), 1.61 (ддд, J₁=4.4Гц, J₂=7.6Гц, J₃=18.4Гц, 1H), 1.41 (м, 1H), 0.81 (т, J=6.8Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 356.2; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 357.1, (M-1H)⁻: 355.1.

Спл.121

ЕМ (обчисл.): 356.38; МС (ESI) м/е (M+1): 357.0, (M-1): 355.1.

Спл.122

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 10.96 (с, 1H), 8.65 (д, J=8.8Гц, 1H), 8.33 (с, 1H), 8.00 (д, J=7.2Гц, 2H), 7.62 (д, J=8.4Гц, 2H), 7.39 (псевдо т, J=7.2Гц, 2H), 7.30 (псевдо т, J=7.6Гц, 1H), 6.93 (д, J=9.2Гц, 2H), 4.20 (м, 1H), 4.23 (дд частково знаходиться під піком при 4.20, J₁=9.2Гц, J₂=16.8Гц, 1H), 4.05 (дд, J₁=10.0Гц, J₂=4.8Гц, 1H), 1.69 (м, 1H), 1.62 (м, 1H), 0.88 (т, J=7.2Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 411.1; МС (ESI) м/е (M-1H)⁻: 410.1.

Спл.123

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.03 (с, 1H), 8.03 (д, J=7.6Гц, 1H), 7.69 (д, J=8.8Гц, 2H), 7.48 (д, J=9.2Гц, 2H), 7.36 (д, J=15.6Гц, 1H), 6.99 (д, J=9.2Гц, 2H), 6.95 (д, J=8.8Гц, 2H), 6.52 (д, J=15.6Гц, 1H), 4.09 (м, 1H), 4.04 (дд, J₁=5.2Гц, J₂=9.6Гц, 1H), 3.95 (дд, J₁=5.2Гц, J₂=9.6Гц, 1H), 3.77 (с, 3H), 1.71 (с, 1H), 1.52 (м, 1H), 0.91 (т, J=6.8Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 384.2, МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 385.0, (M-1H)⁻: 383.2.

Спл.124

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.07 (с, 1H), 10.62 (бр с, 1H), 8.43 (д, J=8.0Гц, 1H), 8.28 (д, J=1.6Гц, 1H), 7.94 (дд, J₁=8.4Гц, J₂=2.0Гц, 1H), 7.23 (д, J=8.4Гц, 2H), 7.32 (с, 1H), 7.03 (д, J=8.8Гц, 2H), 4.60 (с, 2H), 4.28 (м, 1H), 4.17 (дд, J₁=10.0Гц, J₂=6.8Гц, 1H), 4.08 (дд, J₁=10.4Гц, J₂=6.0Гц, 1H), 2.84 (с, 6H), 1.80 (м, 1H), 1.65 (м, 1H), 0.98 (т, J=7.6Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 425.2; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 426.2, (M-1H)⁻: 424.1.

Спл.125

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 10.96 (с, 1H), 8.80 (с, 1H), 8.27 (т, J=5.2Гц, 1H), 7.62 (J=8.8Гц, 2H), 7.46 (д, J=6.8Гц, 2H), 7.36 (д, J=12.8Гц, 1H), 7.33-7.28 (м, 3H), 6.95 (д, J=8.4Гц, 2H), 6.60 (д, J=12.8Гц, 1H), 4.53 (ддд, J=5.6Гц, 1H), 3.40 (м, 1H), 3.29 (м, 1H, прихована підводним піком), 1.19 (д, J=6.4Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 340.1.

Спл.126

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.02 (с, 1H), 8.87 (с, 1H), 8.34 (н, J=5.6Гц, 1H), 7.68 (д, J=8.4Гц, 2H), 7.53 (д, J=8.8Гц, 2H), 7.43 (д, J=13.2Гц, 1H), 7.40-7.35 (м, 3H), 7.02 (д, J=8.8Гц, 2H), 6.67 (д, J=16Гц, 1H), 4.60 (ддд, J₁=6.0Гц, J₂=11.6Гц, J₃=17.6Гц, 1H), 3.47 (м, 1H), 3.36 (м, 1H, прихована підводним піком), 1.26 (д, J=6.0Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 340.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 341.0, (M-1H)⁻: 339.2.

Спл.127

ЕМ (обчисл.): 397.1; МС (ESI) м/е (M-1H)⁻: 396.1.

Спл.128

ЕМ (обчисл.): 397.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 398.2, (M-1H)⁻: 396.2.

Спл.129

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 10.96 (с, 1H), 8.69 (т, J=5.6Гц, 1H), 7.84 (д, J=8.4Гц, 2H), 7.67 (д, J=8.4Гц, 1H), 7.63 (м, 4H), 7.40 (т, J=7.6Гц, 2H), 7.32 (м, 1H), 6.98 (д, J=12.0Гц, 2H), 4.62 (ддд, J₁=6.0Гц, J₂=12.0Гц, J₃=18.0Гц, 1H), 3.52 (ддд, J₁=6.4Гц, J₂=13.6Гц, J₃=19.6Гц, 1H), 3.31 (м, 1H, прихована підводним піком), 1.23 (д, J=6.0Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 390.2; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 391.3, (M-1H)⁻: 389.0.

Спл.130

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.03 (с, 1H), 8.24 (т, J=5.2Гц, 1H), 7.68 (д, J=8.8Гц, 2H), 7.48 (д, J=8.8Гц, 2H), 7.37 (д, J=15.6Гц, 1H), 7.02 (д, J=8.8Гц, 2H), 6.95 (д, J=8.8Гц, 2H), 6.51 (l, J=15.6Гц, 1H), 4.58 (псевдо кв, J=5.6Гц, 1H), 3.77 (с, 3H), 3.46 (ддд, J₁=4.8Гц, J₂=13.2Гц, J₃=19.2Гц, 1H), 3.32 (ддд, J₁=5.2Гц, J₂=10.8Гц, J₃=13.2Гц, 1H), 1.25 (д, J=6.0Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 370.2; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 371.0, (M-1H)⁻: 369.1.

Спл. 131

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 3.67(кв, 2H), 4.18(т, 2H), 7.01 (д, 2H), 7.7 (д, 2H), 7.98 (д, 2H), 8.12 (д, 2H), 8.17 (д, 2H), 8.55 (с, 1H), 8.79 (м, 3H), 11.05 (с, 1H). РХМС: (M+1)⁺ 461.2, (M-1H)⁻ 459.0.

Спл.132

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) б: 11.08 (с, 1H), 8.94 (м, 2H), 7.75 (м, 3H), 7.47 (д, 1H, J=8.1Гц), 7.16 (д, 1H, J=8.1Гц), 7.04 (д, 2H, J=9.6Гц), 4.22 (т, 2H, J=5.5Гц), 3.71 (т, 2H, J=5.5Гц), 3.36 (с, 3H). ЕМ (обчисл.): 388.08; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 388.9, (M-1H)⁻: 387.1.

Спл.133

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 2.85 (с, 3H), 3.4 (с, 8H), 3.65 (кв, 2H), 4.17 (т, 2H), 7.00 (д, 2H), 7.54 (с, 1H), 7.7 (д, 2H), 7.9 (дд, 4H), 8.74 (т, 1H), 8.9 (с, 1H), 10.2 (с, 1H), 11.05 (с, 1H). РХМС: (M+1)⁺ 482.0, (M-1)⁻ 480.2.

Спл.134

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 3.66 (кв, 2H), 4.18 (т, 2H), 7.01 (д, 2H), 7.69 (м, 4H), 7.91 (д, 2H), 8.02 (д, 3H), 8.33 (дд, 2H), 8.75 (т, 1H), 9.16 (с, 1H), 10.99 (с, 1H), 11.05 (с, 1H). РХМС: (M+1)⁺ 476.1, (M-1)⁻ 474.2.

Спл.135

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 2.85 (с, 3H), 3.01 (м, 4H), 3.51 (д, 2H), 3.60 (кв, 2H), 4.00 (д, 2H), 4.13 (т, 2H), 6.98 (дд, 4H), 7.74 (дд, 4H), 8.48 (т, 1H), 9.97 (с, 1H), 11.05 (с, 1H). РХМС: (M+1)⁺ 399.3, (M-1)⁻ 397.2.

Спл. 136

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 1.4 (м, 2H), 1.8 (м, 2H), 2.95 (м, 2H), 3.6 (м, 5H), 4.12 (т, 2H), 4.69 (с, 1H), 6.91 (д, 2H), 6.99 (д, 2H), 7.7 (дд, 4H), 8.36 (т, 1H), 8.87 (с, 1H), 11.03 (с, 1H). РХМС: (M+1)⁺ 400.2, (M-1)⁻ 398.3.

Спл. 138

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 9.02 (т, 2H, J=5.3Гц), 7.77-7.72 (м, 3H), 7.27 (м, 1H), 7.11 (м, 1H), 7.03 (д, 2H, J=8.8Гц), 4.22 (т, 2H, J=5.3Гц), 3.70 (т, 2H, J=5.3Гц), 2.51 (с, 3H). ЕМ (обчисл.): 372; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 373.0, (M-1H)⁻: 371.0.

Спл. 139

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 11.04 (с, 1H), 10.04 (с, 1H), 9.02 (т, 1H, J=5.7Гц), 7.74 (д, 1H, J=2.7Гц), 7.70 (д, 2H, J=8.5Гц), 7.32 (м, 1H), 7.25

(м, 1H), 7.00 (д, 2H, J=8.5Гц), 4.72 (с, 2H), 4.19 (т, 2H, J=5.7Гц), 3.67 (м, 2H), 3.59 (м, 2H), 3.48 (м, 2H), 3.24 (с, 3H). ЕМ (обчисл.): 446.15; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 447.4, (M-1H)⁻: 445.3.

Спл.140

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 11.04 (розр с, 1H), 9.25 (т, 1H, J=5.9Гц), 8.07 (д, 1H, J=8.6Гц), 7.96 (д, 1H, J=8.6Гц), 7.70 (м, 3H), 7.39 (т, 1H, J=7.6Гц), 7.01 (д, 2H, J=9.1Гц), 6.88 (розр с, 1H), 4.21 (т, 2H, J=5.9Гц), 3.70 (кв, 2H, J=5.9Гц). ЕМ (обчисл.): 367; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 368.0, (M-1H)⁻: 366.2.

Спл.141

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 11.04 (розр с, 1H), 9.04 (т, 1H, J=5.9Гц), 7.80 (д, 1H, J=2.6Гц), 7.70 (д, 1H, J=8.7Гц), 7.40 (м, 2H), 7.28 (т, 1H, J=8.1Гц), 7.05-6.92 (м, 5H), 5.35 (с, 2H), 4.18 (т, 2H, J=5.9Гц), 3.66 (кв, 2H, J=5.9Гц). ЕМ (обчисл.): 464; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 465.3, (M-1H)⁻: 463.1.

Спл.143

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 2.55 (т, 3H), 2.80 (с, 3H), 3.07 (д, 3H), 3.4 (д, 2H), 3.65 (кв, 2H), 4.02 (с, 2H), 4.17 (т, 2H), 6.99 (д, 2H), 7.69 (д, 2H), 7.91 (д, 2H), 8.01 (д, 2H), 8.23 (с, 1H), 8.75 (т, 1H), 9.6 (с, 1H), 11.05 (с, 1H). РХМС: (M+1)⁺ 496.3, (M-1H)⁻ 494.4

Спл.144

МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺: 302.0, (M-1H)⁻: 300.2.

Спл.145

МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺: 318.1, (M-1H)⁻: 316.1.

Спл.146

МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺: 318.1, (M-1H)⁻: 316.2.

Спл.147

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.04 (с, 1H), 8.28 (м, 2H), 8.15 (м, 1H), 7.94 (м, 2H), 7.66 (м, 2H), 7.41 (м, 3H), 6.89 (м, 2H), 4.10 (м, 2H), 3.63 (м, 2H). МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺: 439.2, (M-1H)⁻: 437.2.

Спл.148

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.04 (с, 1H), 9.10 (т, J=8.0Гц, 1H), 8.18 (д, J=8.0Гц, 1H), 8.06 (l, J=8.0Гц, 1H), 7.85 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.67 (м, 4H), 7.04 (д, J=8.0Гц, 2H), 4.45 (м, 2H), 4.23 (т, J=8.0Гц, 2H), 3.84 (м, 2H), 3.76 (м, 2H). МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺: 426.3, (M-1H)⁻: 424.2.

Спл.149

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.06 (с, 1H), 10.31 (с, 1H), 9.10 (т, J=8.0Гц, 1H), 8.40 (д, J=8.0Гц, 1H), 8.07 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.86 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.69 (м, 4H), 7.02 (д, J=8.0Гц, 2H), 4.74 (м, 2H), 4.23 (т, J=8.0Гц, 2H), 3.77 (м, 2H), 3.70 (м, 2H). МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺: 439.3, (M-1H)⁻: 437.3.

Спл.150

МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺: 379.9, (M-1H)⁻: 379.9.

Спл.151

МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺: 379.9, (M-1H)⁻: 379.9.

Спл.152

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 11.04 (розр с, 1H), 8.85 (д, 1H, J=9.0Гц), 8.20 (д, 1H, J=1.2Гц), 8.18 (д, 1H, J=1.2Гц), 7.85 (м, 1H), 7.70-7.65 (м, 4H), 7.01 (т, 2H, J=8.7Гц), 4.32 (м, 1H), 4.25 (м, 1H), 4.15 (с, 3H), 4.13 (м, 1H), 1.77 (м, 2H), 0.95 (т, 3H, J=7.0). ЕМ (обчисл.): 409, МС (EST) m/e (M+1H)⁺: 410.2, (M-1H)⁻ 408.2.

Спл.153

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 11.05 (с, 1H), 10.17 (с, 1H), 8.65 (м, 1H), 8.14 (м, 1H), 7.95 (м,

1H), 7.88 (д, 1H, J=8.2Гц), 7.73-7.66 (м, 3H), 7.62-7.59 (м, 2H), 7.05 (м, 2H), 4.24 (м, 2H), 3.89 (с, 3H), 3.73 (м, 2H). ЕМ (обчисл.): 380; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 381.0, (M-1H)⁻: 379.1.

Спл.154

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ: 11.04 (с, 1H), 9.14 (т, 1H, J=6.0Гц), 8.18 (д, 1H, J=7.7Гц), 8.07 (д, 1H, J=8.2Гц), 7.85 (т, 1H, J=7.7Гц), 7.72-7.64 (м, 4H), 7.08 (д, 2H, J=9.1Гц), 4.78 (м, 1H), 4.14 (с, 3H), 3.66 (м, 1H), 3.55 (м, 1H), 1.31 (д, 3H, J=6.1Гц). ЕМ (обчисл.): 395; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 396.1, (M-1H)⁻: 394.2

Спл.155

МС (ESI) м/е: (M+1H)⁺: 377.9, (M-1H)⁻: 376.1.

Спл.156

МС (ESI) м/е: (M+1H)⁺: 408.3, (M-1H)⁻: 406.2.

Спл.157

МС (ESI) м/е: (M+1H)⁺: 373.9, (M-1H)⁻: 372.1.

Спл.158

МС (ESI) м/е: (M+1H)⁺: 422.3, (M-1H)⁻: 420.3.

Спл. 159

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ: 11.04 (с, 1H), 9.10 (т, 1H, J=5.9Гц), 8.16 (д, 1H, J=8.4Гц), 8.07 (д, 1H, J=8.4Гц), 7.85 (т, 1H, J=7.9Гц), 7.71-7.65 (м, 4H), 7.03 (д, 2H, J=8.9Гц), 4.60 (т, 2H, J=5.9Гц), 4.23 (т, 2H, J=5.1Гц), 3.75 (кв, 2H, J=5.9Гц), 3.00 (м, 2H). ЕМ (обчисл.): 463; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 464.3, (M-1H)⁻: 462.2.

Спл.160

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ: 11.04 (с, 1H), 8.78 (д, 1H, J=9.0Гц), 8.15 (д, 1H, J=8.3Гц), 8.09 (д, 1H, J=8.5Гц), 7.85 (т, 1H, J=6.7Гц), 7.68 (м, 4H), 7.00 (д, 2H, J=9.0Гц), 4.61 (т, 2H, J=5.9Гц), 4.32 (м, 1H), 4.24 (м, 1H), 4.14 (м, 1H), 3.00 (м, 2H), 1.76 (м, 2H), 0.95 (т, 3H, J=7.0Гц). ЕМ (обчисл.): 491; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 492.1, (M-1H)⁻: 490.1.

Спл.161

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ: 9.13 (т, 1H, J=6.1Гц), 8.15 (л, 1H, J=8.1Гц), 8.07 (д, 1H, J=8.3Гц), 7.86 (т, 1H, J=6.7Гц), 7.71-7.67 (м, 4H), 7.08 (д, 2H, J=8.7Гц), 4.78 (м, 1H), 4.61 (т, 1H, J=5.5Гц), 3.65 (м, 1H), 3.55 (м, 1H), 3.00 (м, 2H), 1.31 (д, 3H, J=6.0Гц). ЕМ (обчисл.): 477; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 477.9, (M-1H)⁻: 476.1.

Спл.162

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 3.56 (с, 2H), 4.09 (т, 2H), 6.57 (д, 1H), 6.77 (д, 1H), 6.95 (м, 3H), 7.18 (т, 1H), 7.32 (д, 2H), 7.69 (д, 2H), 8.38 (т, 1H), 9.6 (с, 1H), 11.05 (с, 1H). РХМС: (M+1)⁺ 343.2, (M-1)⁻ 341.3.

Спл. 163

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 3.55 (с, 2H), 4.08 (т, 2H), 6.4 (д, 1H), 6.8 (д, 2H), 7.0 (д, 2H), 7.35 (д, 1H), 7.4 (д, 2H), 7.69 (д, 2H), 8.25 (т, 1H), 9.85 (с, 1H), 11.05 (с, 1H). РХМС: (M+1)⁺ 343.1, (M-1H)⁻ 341.1.

Спл.164

ЕМ (обчисл.): 420.17; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 421.2, (M-1H)⁻: 419.5.

Спл.165

ЕМ (обчисл.): 420.17; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 421.3, (M-1H)⁻: 419.3.

Спл.166

ЕМ (обчисл.): 420.17; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 421.3, (M-1H)⁻: 419.3.

Спл.167

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8.89 (1H, с), 8.58 (1H, м),

7.71 (2H, м), 7.65 (1H, д), 7.56 (1H, д), 7.41 (1H, д), 7.36 (1H, т), 7.25 (1H, т), 7.21 (1H, с), 7.00 (2H, д), 6.74 (1H, дд), 4.11 (2H, т), 3.58 (2H, кв).

Спл.168

ЕМ (обчисл.): 420.17; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 421.2, (M-1H)⁻: 419.3.

Спл.169

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 11.07 (с, 1H), 9.14 (с, 1H), 9.11 (т, J=8.0Гц, 1H), 8.93 (с, 1H), 8.63 (т, J=4.0Гц, 1H), 8.17 (м, 1H), 7.72 (м, 4H), 7.00 (д, J=8.0Гц, 2H), 4.20 (т, J=8.0 Гц, 2H), 3.71 (м, 2H). МС (ESI) м/е: (M+1H)⁺: 384.1, (M-1H)⁻: 382.0.

Спл.170

МС (ESI) м/е: (M+1H)⁺: 451.0, (M-1H)⁻: 449.2.

Спл.171

МС (ESI) м/е: (M+1H)⁺: 409.3, (M-1H)⁻: 407.2.

Спл.172

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 3.54 (кв, 2H), 3.84 (с, 3H), 4.08 (т, 2H), 6.6 (д, 1H), 6.98 (м, 4H), 7.35 (т, 1H), 7.5 (д, 1H), 7.65 (д, 1H), 7.69 (д, 2H), 8.36 (т, 1H), 8.9 (с, 1H), 11.04 (с, 1H). РХМС: (M+1)⁺ 356.9, (M-1)⁻ 355.2.

Спл.173

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 3.56 (кв, 2H), 3.77 (с, 3H), 4.09 (т, 2H), 6.66 (д, 1H), 6.93 (м, 2H), 6.99 (д, 2H), 7.1 (д, 2H), 7.29 (т, 1H), 7.39 (д, 1H), 7.70 (д, 2H), 7.87 (д, 1H), 8.36 (т, 1H), 8.9 (с, 1H), 11.05 (с, 1H). РХМС: (M+1)⁺ 357.1, (M-1H)⁻ 355.1.

Спл.174

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 11.05 (с, 1H), 9.21 (т, J=8.0Гц, 1H), 9.07 (с, 1H), 8.92 (с, 1H), 8.67 (с, 1H), 7.70 (м, 4H), 7.01 (д, J=8.0Гц, 2H), 6.92 (м, 1H), 4.21 (т, J=8.0Гц, 2H), 3.71 (м, 2H). МС (ESI) м/е: (M+1H)⁺: 421.2, (M-1H)⁻: 419.4.

Спл.175

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8.91 (1H, с), 8.44 (1H, т), 7.73 (2H, д), 7.72 (1H, с), 7.57 (1H, д), 7.44 (1H, д), 7.02 (2H, д), 6.50 (1H, д), 4.11 (2H, т), 3.58 (2H, кв). РХМС, M+1: 413.1.

Спл.176

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 3.54 (кв, 2H), 4.07 (т, 2H), 6.36 (д, 1H), 6.68 (с, 1H), 6.98 (д, 2H), 7.32 (д, 1H), 7.69 (м, 3H), 7.98 (с, 1H), 8.27 (т, 1H), 8.9 (с, 1H), 11.04 (с, 1H). РХМС: (M+1)⁺ 316.9, (M-1)⁻ 315.3.

Спл.177

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 3.55 (кв, 2H), 4.08 (т, 2H), 6.47 (д, 1H), 6.98 (д, 2H), 7.31 (д, 1H), 7.42 (д, 1H), 7.58 (м, 1H), 7.69 (д, 2H), 7.78 (с, 1H), 8.30 (т, 1H), 8.9 (с, 1H), 11.04 (с, 1H). РХМС: (M+1)⁺ 333.0, (M-1)⁻ 331.0.

Спл.178

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8.91 (1H, с), 8.40 (1H, т), 7.73 (2H, д), 7.61 (2H, м), 7.38 (1H, д), 7.11 (1H, дд), 7.01 (2H, д), 6.43 (1H, д), 4.11 (2H, т), 3.57 (2H, кв). РХМС, M+1: 333.0.

Спл.179

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 2.31 (с, 3H), 3.55 (кв, 2H), 4.09 (т, 2H), 6.6 (д, 1H), 6.99 (д, 2H), 7.2-7.4 (м, 6H), 7.70 (д, 2H), 8.33 (т, 1H), 8.9 (с, 1H), 11.04 (с, 1H). РХМС: (M+1)⁺ 341.1, (M-1H)⁻ 339.1.

Спл.180

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 2.31 (с, 3H), 3.55 (кв, 2H), 4.09 (т, 2H), 6.6 (д, 1H), 6.99 (д, 2H), 7.2 (д, 2H), 7.38 (д, 1H), 7.42 (д, 2H), 7.69 (д, 2H), 8.33 (т, 1H), 8.9 (с, 1H), 11.04 (с, 1H). РХМС: (M+1)⁺ 341.2, (M-

1)⁻¹ 339.2.

Спл.181

¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 8.87 (1H, c), 8.52 (1H, т), 7.70 (2H, д), 7.64 (1H, д), 7.52 (1H, д), 7.34 (1H, м), 7.24 (1H, т), 7.22 (1H, c), 6.99 (2H, д), 6.67 (1H, м), 4.09 (2H, т), 3.52 (2H, кв), 2.48 (3H, м). РХМС: М+1: 381.0.

Спл.182

¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 8.88 (1H, c), 8.33 (1H, т), 7.68 (2H, д), 7.54 (1H, м), 7.41 (1H, д), 7.28 (1H, c), 7.24 (1H, м), 7.19 (1H, м), 6.95 (2H, д), 6.07 (1H, м), 4.11 (2H, т), 3.52 (2H, кв), 2.15 (3H, м). РХМС: М+1: 381.1.

Спл.183

¹H ЯМР (DMCO-d₆): 2.94 (с, 6H), 3.54 (кв, 2H), 4.07 (т, 2H), 6.38 (д, 1H), 6.69 (д, 2H), 6.98 (д, 2H), 7.29 (д, 1H), 7.35 (д, 2H), 7.69 (д, 2H), 8.15 (т, 1H), 8.87 (с, 1H), 11.04 (с, 1H). РХМС: (М+1)⁺ 370.1, (М-1)⁻¹ 368.3.

Спл.184

¹H ЯМР (DMCO-d₆): 3.57 (кв, 2H), 4.10 (т, 2H), 6.65 (д, 1H), 7.0 (д, 2H), 7.14 (м, 2H), 7.42 (м, 1H), 7.6 (д, 1H), 7.72 (м, 3H), 7.87 (д, 1H), 8.149 (т, 1H), 8.87 (с, 1H), 11.04 (с, 1H), 11.52 (с, 1H). РХМС: (М+1)⁺ 366.2, (М-1)⁻¹ 364.4.

Спл.185

¹H ЯМР (DMCO-d₆): 2.36 (с, 3H), 3.56 (кв, 2H), 4.10 (т, 2H), 6.56 (д, 1H), 7.00 (д, 2H), 7.23 (м, 3H), 7.5 (д, 1H), 7.65 (д, 1H), 7.7 (д, 2H), 8.4 (т, 1H), 8.87 (с, 1H), 11.04 (с, 1H). РХМС: (М+1)⁺ 341.2, (М-1)⁻¹ 339.3.

Спл.186

¹H ЯМР (DMCO-d₆): 3.55 (кв, 2H), 3.93 (с, 3H), 4.08 (т, 2H), 6.66 (д, 1H), 6.79 (т, 1H), 6.86 (д, 1H), 6.98 (д, 2H), 7.15 (м, 1H), 7.4 (д, 1H), 7.65 (д, 1H), 7.7 (д, 2H), 8.31 (т, 1H), 10.0 (с, 1H), 11.04 (с, 1H). РХМС: (М+1)⁺ 343.1, (М-1)⁻¹ 340.9.

Спл.187

¹H ЯМР (DMCO-d₆): 3.57 (кв, 2H), 3.93 (с, 3H), 4.09 (т, 2H), 6.75 (д, 1H), 6.98 (м, 3H), 7.18 (м, 3H), 7.38 (д, 1H), 7.7 (д, 2H), 8.5 (т, 1H), 8.87 (с, 1H), 11.04 (с, 1H). РХМС: (М+1)⁺ 396.7, (М-1)⁻¹ 395.0.

Спл.188

¹H ЯМР (DMCO-d₆): 0.922 (т, 3H), 1.5-1.8 (м, 2H), 3.93 (с, 3H), 3.95-4.07 (м, 3H), 6.8 (д, 1H), 6.98 (м, 3H), 7.19 (м, 3H), 7.36 (д, 1H), 7.69 (д, 2H), 8.3 (д, 1H), 11.03 (с, 1H). РХМС: (М+1)⁺ 425.2, (М-1)⁻¹ 423.2.

Спл.189

¹H ЯМР (DMCO-d₆): 0.95 (3H, т, 7Гц); 1.53 (1H, м); 1.72 (1H, м); 2.52 (3H, c); 3.79 (3H, c); 3.94 (1H, c); 4.06 (2H, c); 6.66 (1H, c); 6.93 (1H, дд); 7.02 (2H, д); 7.15 (2H, м); 7.42 (1H, д); 7.7 (2H, д); 8.27 (2H, д, 7Гц); 8.87 (1H, д, 2Гц). МС (М+1): 439

Спл.190

¹H ЯМР (DMCO-d₆): 3.54 (кв, 2H), 4.08 (т, 2H), 6.44 (д, 1H), 6.56 (с, 1H), 6.75 (с, 1H), 6.98 (д, 2H), 7.23 (д, 1H), 7.70 (д, 2H), 7.75 (с, 1H), 8.41 (т, 1H), 8.9 (с, 1H), 11.04 (с, 1H). РХМС: (М+1)⁺ 317.0, (М-1)⁻¹ 315.2.

Спл.191

¹H ЯМР (DMCO-d₆): 3.5-4.05 (м, 14H), 4.18 (т, 2H), 6.99 (д, 2H), 7.69 (д, 2H), 7.93 (д, 2H), 8.02 (д, 2H), 8.2 (с, 1H), 8.76 (т, 1H), 8.97 (с, 1H), 11.05 (с, 1H). РХМС: (М+1)⁺ 497.4, (М-1)⁻¹ 495.4.

Таблица 2:

Спл.1

ЕМ (обчисл.): 370.2; МС (ESI) м/е (М+1)⁺: 371.1, (М-1H)⁻: 369.2.

Спл.2

¹H ЯМР (400МГц, DMCO-d₆) δ 11.03 (с, 1H), 8.88 (с, 1H), 7.67 (д, J=9.2Гц, 2H), 7.51 (м, 3H), 7.36 (м, 8H), 6.92 (д, J=9.2Гц, 2H), 6.27 (д, J=15.2Гц, 1H), 4.16 (м, 4H). ЕМ (обчисл.): 402.2; МС (ESI) м/е (М+1H)⁺: 403.1, (М-1H)⁻: 401.1.

Спл.3

ЕМ (обчисл.): 340 1; МС (ESI) м/е (М+1H)⁺: 341.0, (М-1H)⁻: 339.4.

Спл.4

ЕМ (обчисл.): 398.13; МС (ESI) м/е (М+1H)⁺: 399.0, (М-1H)⁻: 397.1.

Спл.5

ЕМ (обчисл.): 36817; МС (ESI) м/е (М+1H)⁺: 368.8, (М-1H)⁻: 367.2.

Спл.6

ЕМ (обчисл.): 354.1; МС (ESI) м/е (М+1H)⁺: 354.8, (М-1H)⁻: 353.2.

Таблица 3:

Спл.1

¹H ЯМР (400МГц, DMCO-d₆) δ 11.11 (с, 1H), 9.07 (т, J=5.2Гц, 1H), 8.94 (с, 1H), 8.16 (с, 1H), 8.07 (дд, J₁=2.4Гц, J₂=8.4Гц, 1H), 7.99 (дд, J₁=2.4Гц, J₂=6.8Гц, 1H), 7.77 (д, J=9.2Гц, 2H), 7.50 (м, 2H), 7.08 (д, J=8.8Гц, 2H), 4.25 (псевдо т, J=5.6Гц, 2H), 3.73 (псевдо кв, J=5.2Гц, 2H). ЕМ (обчисл.): 358.1; МС (ESI) м/е (М+1H)⁺: 357.0, (М-1H)⁻: 355.1.

Спл.2

¹H ЯМР (400МГц, DMCO-d₆) δ 11.05 (с, 1H), 8.92 (т, J=5.6Гц, 1H), 8.88 (с, 1H), 7.76 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.70 (д, J=9.2Гц, 2H), 7.64 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.55 (с, 1H), 7.46 (т, J=6.8Гц, 1H), 7.32 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.01 (д, J=8.2Гц, 2H), 4.18 (т, J=5.6Гц, 2H), 3.67 (м, 2H). ЕМ (обчисл.): 340.1; МС (ESI) м/е (М+1H)⁺: 341.0, (М-1H)⁻: 339.1.

Спл.3

¹H ЯМР (400МГц, DMCO-d₆) δ: 11.57 (с, 1H), 11.04 (с, 1H), 8.71 (т, J=5.6Гц, 1H), 7.70 (д, J=8.8Гц, 2H), 7.59 (д, J=8.4Гц, 1H), 7.40 (д, J=8 4Гц, 1H), 7.16 (т, J=8.4Гц, 1H), 7.12 (м, 1H), 7.00 (м, 3H), 4.18 (т, J=5.6Гц, 2H), 3.68 (м, 2H). ЕМ (обчисл.): 339.1; МС (ESI) м/е (М+1H)⁺: 340.1, (М-1H)⁻: 338.3.

Спл.4

ЕМ (обчисл.): 353.1; МС (ESI) м/е (М+1)⁺: 354.1, (М-1H)⁻: 352.2.

Спл.5

¹H ЯМР (400МГц, DMCO-d₆) δ 8.84 (т, J=5.6Гц, 1H), 8.05 (с, 1H), 7.99 (дд, J₁=6.0Гц, J₂=2.0Гц, 1H), 7.91 (дд, J₁=6.4Гц, J₂=2.0Гц, 1H), 7.65 (д, J=8.8Гц, 2H), 7.42 (м, 2H), 6.88 (д, J=8.4Гц, 2H), 4.06 (т, J=6.0Гц, 2H), 3.43 (псевдо кв, J=5.6Гц, 2H), 2.00 (псевдо п, J=6.0Гц, 2H). ЕМ (обчисл.): 370.1; МС (ESI) м/е (М+1H)⁺: 371.1, (М-1H)⁻: 369.0.

Спл.6

¹H ЯМР (400МГц, DMCO-d₆) δ 10.96 (с, 1H), 8.74 (т, J=6.0Гц, 1H), 7.67 (д, J=7.6Гц, 1H), 7.62 (д, J=8.4Гц, 2H), 7.44 (с, 1H), 7.55 (дд, J₁=8.4Гц, J₂=0.8Гц, 1H), 7.43 (д, J=0.8Гц, 1H), 7.37 (тд, J₁=7.2Гц, J₂=1.2Гц, 1H), 7.241 (тд, J₁=8.0Гц, J₂=0.8Гц, 1H), 6.89 (д, J=8.8Гц, 2H), 4.01 (т, J=6.4Гц, 2H), 3.37 (псевдо кв, J=6.0Гц, 2H), 1.94

(псевдо п, J=6.0Гц, 2H). ЕМ (обчисл.): 354.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 355.2, (M-1H)⁻: 353.1.

Спл.7

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.07 (с, 1H), 8.91 (с, 1H), 8.65 (розр д, J=7.2Гц, 1H), 8.20 (с, 1H), 8.03 (м, 1H), 7.95 (м, 1H), 7.72 (д, J=8.4Гц, 2H), 7.46 (м, 2H), 7.03 (д, J=8.8 Гц, 2H), 4.20 (м, 3H), 2.08 (м, 1H), 1.02 (д, J=6.8Гц, 6H). ЕМ (обчисл.): 398.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 399.0, (M-1H)⁻: 397.1.

Спл.8

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.07 (с, 1H), 8.91 (с, 1H), 8.68 (д, J=8.0Гц, 1H), 8.17 (с, 1H), 8.03 (дд, J₁=2.0Гц, J₂=6.4Гц, 1H), 7.96 (дд, J₁=4.0Гц, J₂=6.8Гц, 1H), 7.73 (д, J=8.8Гц, 2H), 7.46 (м, 4H), 7.04 (д, J=9.2Гц, 2H), 4.24 (м, 1H), 4.18 (дд, J₁=6.8Гц, J₂=10.0Гц, 1H), 4.09 (дд, J₁=5.2Гц, J₂=9.6Гц, 1H), 1.81 (м, 1H), 1.67 (м, 1H), 0.99 (т, J=7.6Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 384.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 385.0, (M-1H)⁻: 383.1.

Спл.9

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.11 (с, 1H), 8.95 (розр с, 1H), 8.80 (д, J=8.0Гц, 1H), 8.19 (с, 1H), 8.06 (дд, J₁=5.6Гц, J₂=1.6Гц, 1H), 7.98 (дц, J₁=6.8Гц, J₂=1.6Гц, 1H), 7.76 (д, J=8.4Гц, 2H), 7.49 (м, 2H), 7.08 (д, J=8.8Гц, 2H), 4.42 (п, J=6.4Гц, 1H), 4.20 (дд, J₁=9.6Гц, J₂=6.4Гц, 1H), 4.07 (дд, J₁=9.6Гц, J₂=5.6Гц, 1H), 1.36 (д, J=6.8Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 370.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 371.0, (M-1H)⁻: 368.9

Спл.10

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 10.95 (с, 1H), 8.65 (д, J=7.6Гц, 1H), 8.04 (с, 1H), 7.91 (д, J=7.2Гц, 1H), 7.83 (д, J=6.4Гц, 1H), 7.61 (д, J=8.8Гц, 2H), 7.34 (м, 2H), 6.93 (д, J=8.8Гц, 2H), 4.27 (п, J=6.4Гц, 1H), 4.05 (дд, J₁=6.8Гц, J₂=10.0Гц, 1H), 3.92 (дц, J₁=10.0Гц, J₂=6.0Гц, 1H), 1.21 (д, J=5.2Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 370.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 370.9, (M-1H)⁻: 369.0.

Спл.11

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 10.96 (с, 1H), 8.54 (д, J=8.4Гц, 1H), 7.68 (д, J=7.6Гц, 1H), 7.61 (д, J=8.4Гц, 2H), 7.58 (д, J=8.4Гц, 1H), 7.48 (д, J=0.8Гц, 1H), 7.38 (тд, J₁=8.0 Гц, J₂=0.8Гц, 1H), 7.25 (тд, J₁=7.2Гц, J₂=0.8Гц, 1H), 6.92 (д, J=8.8Гц, 2H), 4.19 (м, 1H), 4.07 (дд, J₁=10.4Гц, J₂=6.4Гц, 1H), 3.99 (дд, J₁=10.0Гц, J₂=5.6Гц, 1H), 1.68 (м, 1H), 1.55 (м, 1H), 0.86 (т, J=7.2Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 368.1; МС (ESI) м/е (M-1H)⁻: 367.1.

Спл.12

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.06 (с, 1H), 9.03 (т, J=6.0Гц, 1H), 8.11 (с, 1H), 8.03 (д, J=7.2Гц, 1H), 7.94 (д, J=6.4Гц, 1H), 7.72 (д, J=8.8Гц, 2H), 7.46 (м, 2H), 7.07 (д, J=9.2Гц, 2H), 4.72 (псевдо кв, J=5.6Гц, 1H), 3.62 (м, 1H), 3.42 (м, 1H), 1.34 (д, J=6.4Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 370.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 371.0, (M-1H)⁻: 369.1.

Спл.13

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.06 (с, 1H), 9.03, (т, J=5.6Гц, 1H), 8.11 (с, 1H), 8.03 (д, J=6.8Гц, 1H), 7.94 (д, J=7.2Гц, 1H), 7.72 (д, J=8.4Гц, 2H), 7.46 (псевдо п, J=5.6Гц, 2H), 7.07 (д, J=8.4Гц, 2H), 4.74 (псевдо кв, J=5.6Гц, 1H), 3.63 (м, 1H), 3.42 (м, 1H), 1.34 (д, 76.0Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 370.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 371.0, (M-1H)⁻: 369.1.

Спл.14

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.02 (с, 1H), 8.92 (т, J=6.0Гц, 1H), 7.75 (д, J=7.6Гц, 1H), 7.68 (д, J=8.8Гц, 2H), 7.54 (д, J=0.8Гц, 1H), 7.44 (тд, J₁=7.2Гц, J₂=0.8Гц, 1H), 7.31 (тд, J₁=7.6Гц, J₂=0.8Гц, 1H), 7.03 (д, J=9.2Гц, 2H), 4.69 (псевдо кв, J=6.4Гц, 1H), 3.59 (ддд, J₁=6.4Гц, J₂=13.6Гц, J₃=19.6Гц, 1H), 3.39 (ддд, J₁=6.0Гц, J₂=12.4Гц, J₃=19.6Гц, 1H), 1.29 (д, J=6.4Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 354.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 354.7, (M-1H)⁻: 353.1.

Спл.15

ЕМ (обчисл.): 386.09; МС (ESI) м/е (M-1H)⁻: 384.7.

Спл.16

ЕМ (обчисл.): 370.10; МС (ESI) м/е (M-1H)⁻: 369.0.

Спл.17

ЕМ (обчисл.): 390.0; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 391.2.

Спл.18

ЕМ (обчисл.): 354.12; МС (ESI) м/е (M-1H)⁻: 353.2.

Спл.19

ЕМ (обчисл.): 354.12; МС (ESI) м/е (M-1H)⁻: 353.1.

Спл.20

ЕМ (обчисл.): 424.07; МС (ESI) м/е (M-1H)⁻: 423.9.

Спл.21

ЕМ (обчисл.): 374.0; МС (ESI) м/е (M+1)⁺: 375.0, (M-1H)⁻: 373.0.

Спл.22

ЕМ (обчисл.): 386.1; МС (ESI) м/е (M+1)⁺: 387.1, (M-1H)⁻: 384.7.

Спл.23

ЕМ (обчисл.): 374.1; МС (ESI) м/е (M+1)⁺: 374.9, (M-1H)⁻: 372.9.

Спл.24

ЕМ (обчисл.): 370.1; МС (ESI) м/е (M+1)⁺: 370.8, (M-1H)⁻: 369.0.

Спл.25

ЕМ (обчисл.): 370.1; МС (ESI) м/е (M+1)⁺: 371.0, (M-1H)⁻: 369.1.

Спл.26

ЕМ (обчисл.): 414.14; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 415.2, (M-1H)⁻: 413.2.

Спл.27

ЕМ (обчисл.): 469.18; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 470.1, (M-1H)⁻: 468.4.

Спл.28

ЕМ (обчисл.): 447.14; МС (ESI) м/е (M-1H)⁺: 448.1, (M-1H)⁻: 446.2.

Спл.29

ЕМ (обчисл.): 354.1; МС (ESI) м/е (M+1)⁺: 355.1, (M-1H)⁻: 353.1.

Спл.30

ЕМ (обчисл.): 370.1; МС (ESI) м/е (M+1)⁺: 371.0, (M-1H)⁻: 368.9.

Спл. 31

ЕМ (обчисл.): 400.1; МС (ESI) м/е (M-1H)⁺: 401.0, (M-1H)⁻: 399.2.

Спл.32

ЕМ (обчисл.): 427.1; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 428.2, (M-1H)⁻: 426.2.

Спл.33

ЕМ (обчисл.): 414.1; МС (ESI) м/е (M+1)⁺:

415.4, (M-1H)⁺: 413.2.

Спл.34

ЕМ (обчисл.): 469.2; МС (ESI) m/e (M+1)⁺: 470.1, (M-1H)⁺: 468.3.

Спл.35

ЕМ (обчисл.): 447.1; МС (ESI) m/e (M+1)⁺: 448.2, (M-1H)⁺: 446.5.

Спл.36

ЕМ (обчисл.): 368.1; МС (ESI) m/e (M+1)⁺: 369.0, (M-1H)⁺: 367.2.

Спл.37

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 11.69 (с, 1H), 11.04 (с, 1H), 8.77 (т, J=5.6Гц, 1H), 7.70 (д, J=8.4Гц, 2H), 7.39 (м, 2H), 7.11 (с, 1H), 7.05 (м, 1H), 7.01 (д, J=8.4Гц, 2H), 4.18 (т, J=6.0Гц, 2H), 3.67 (м, 2H). ЕМ (обчисл.): 357.1; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 357.8, (M-1H)⁺: 356.2.

Спл.38

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) б 11.42 (с, 1H), 11.05 (с, 1H), 8.66, (т, J=5.6Гц, 1H), 7.70 (д, J=9.2Гц, 2H), 7.29 (д, J=8.4Гц, 1H), 7.03 (м, 4H), 6.81 (м, 1H), 4.17 (т, J=5.6Гц, 2H), 3.75 (с, 3H), 3.66 (м, 2H). ЕМ (обчисл.): 369.1; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 369.9, (M-1H)⁺: 368.2.

Спл.39

ЕМ (обчисл.): 384.13; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 384.9, (M-1H)⁺: 383.2.

Спл.40

ЕМ (обчисл.): 446.15; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 447.2, (M-1H)⁺: 445.4.

Спл.41

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 11.28 (с, 1H), 11.04 (с, 1H), 8.53 (т, J=5.6Гц, 1H), 7.70 (д, J=9.2Гц, 2H), 7.02 (м, 4H), 6.86 (с, 1H), 4.16 (т, J=5.6Гц, 2H), 3.76 (с, 3H), 3.75 (с, 3H), 3.63 (м, 2H). ЕМ (обчисл.): 399.1; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 400.0, (M-1H)⁺: 398.1.

Спл.42

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 11.09 (рс, 1H), 10.60 (рс, 1H), 9.29 (т, J=6.0Гц, 1H), 8.08 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.70 (м, 3H), 7.57 (т, J=7.2Гц, 1H), 7.45 (т, J=7.2Гц, 1H), 7.00 (д, J=9.2Гц, 2H), 4.83 (м, 2H), 4.23 (т, J=6.0Гц, 2H), 3.94 (м, 2H), 3.73 (м, 4H), 3.44 (м, 2H), 3.27 (м, 2H). ЕМ (обчисл.): 439.2; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 439.8, (M-1H)⁺: 438.2.

Спл.44

ЕМ (обчисл.): 412.16; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 413.1, (M-1H)⁺: 411.3.

Спл.45

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 11.05 (с, 1H), 8.92 (т, J=5.2Гц, 1H), 7.74 (д, J=7.6Гц, 1H), 7.70 (д, J=8.8Гц, 2H), 7.59 (с, 1H), 7.55 (д, J=6.8Гц, 1H), 7.32 (м, 3H), 7.06 (д, J=7.6Гц, 2H), 7.00 (д, J=9.2Гц, 2H), 6.95 (т, J=7.2Гц, 1H), 5.44 (с, 2H), 4.19 (т, J=6.0Гц, 2H), 3.69 (м, 2H). ЕМ (обчисл.): 446.2; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 447.2, (M-1H)⁺: 445.3.

Спл.46

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 11.08 (с, 1H), 8.91 (т, J=5.6Гц, 1H), 7.71 (м, 3H), 7.58 (с, 1H), 7.44 (д, J=7.6Гц, 1H), 7.32 (т, J=7.6Гц, 1H), 7.03 (д, J=8.8Гц, 2H), 4.78 (с, 2H), 4.20 (т, J=6.0Гц, 2H), 3.69 (м, 2H), 3.36 (с, 3H). ЕМ (обчисл.): 384.1; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 385.9, (M-1H)⁺: 383.2.

Спл.47

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 11.33 (с, 1H), 11.09 (с, 1H), 9.32 (т, J=5.6Гц, 1H), 7.88 (д, J=8.4Гц,

1H), 7.71 (м, 3H), 7.61 (с, 1H), 7.43 (т, J=7.6Гц, 1H), 7.03 (д, J=8.8Гц, 1H), 4.68 (с, 2H), 4.23 (т, J=5.6Гц, 2H), 3.83 (м, 6H), 3.37 (м, 2H), 3.20 (м, 2H). ЕМ (обчисл.): 439.2; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 440.2, (M-1H)⁺: 438.4.

Спл.48

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 11.09 (с, 1H), 10.74 (с, 1H), 9.31 (т, J=5.6Гц, 1H), 7.88 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.72 (д, J=8.6Гц, 2H), 7.65 (д, J=7.2Гц, 1H), 7.62 (с, 1H), 7.42 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.02 (д, J=8.8Гц, 2H), 4.63 (д, J=5.2Гц, 2H), 4.23 (т, J=6.0Гц, 2H), 3.70 (м, 2H), 2.78 (с, 3H), 2.770 (с, 3H). ЕМ (обчисл.): 397.2; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 398.0, (M-1H)⁺: 396.1.

Спл.49

ЕМ (обчисл.): 384.1; МС (ESI) m/e (M-1H)⁺: 382.9.

Спл.50

ЕМ (обчисл.): 400.1; МС (ESI) m/e (M-1H)⁺: 398.7.

Спл.51

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 11.07 (с, 1H), 8.78 (т, J=6.0Гц, 1H), 7.71 (м, 3H), 7.54 (с, 1H), 7.43 (д, J=7.2Гц, 1H), 7.32 (д, J=7.6Гц, 1H), 6.99 (д, J=8.4Гц, 2H), 4.77 (с, 2H), 4.10 (т, J=6.0Гц, 2H), 3.47 (м, 2H), 3.36 (с, 3H), 2.02 (м, 2H). ЕМ (обчисл.): 398.2; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 399.1, (M-1H)⁺: 397.1.

Спл.52

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 8.82 (т, J=5.6Гц, 1H), 7.71 (м, 3H), 7.54 (м, 2H), 7.31 (м, 3H), 7.06 (д, J=8.0Гц, 2H), 6.95 (м, 3H), 5.43 (с, 2H), 4.09 (т, J=6.0Гц, 2H), 3.47 (м, 2H), 2.02 (м, 2H). ЕМ (обчисл.): 460.2; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 461.0, (M-1H)⁺: 459.1.

Спл.53

ЕМ (обчисл.): 428.16; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 428.9, (M-1H)⁺: 427.1.

Спл.54

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 2.11 (3H, с); 2.78 (1H, дд, 14.8Гц); 2.86 (1H, дд, 14.5Гц); 4.17 (1H, дд, 10.4Гц); 4.23 (1H, дд, 10.6Гц); 4.49 (1H, м); 7.00 (2H, д, 9Гц); 7.32 (1H, т, 7Гц); 7.46 (1H, тд, 8.1Гц); 7.56 (1H, с); 7.64 (1H, д, 8Гц); 7.70 (2H, д, 9Гц); 7.77 (1H, д, 8Гц); 8.77 (1H, д, 8Гц); 8.88 (1H, с). МС (M+1): 401.

Спл.55

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 3.31 (3H, с); 3.53 (1H, дд, 13.5Гц); 3.66 (1H, дд, 13.8Гц); 4.16 (1H, дд, 9.6Гц); 4.24 (1H, дд, 9.8Гц); 4.87 (1H, м); 7.00 (2H, д, 9Гц); 7.33 (1H, т, 7Гц); 7.47 (1H, т, 8Гц); 7.57 (1H, с); 7.65 (1H, д, 8Гц); 7.70 (2H, д, 9Гц); 7.77 (1H, д, 8Гц); 8.89 (1H, с); 9.0 (1H, д, 8Гц). МС (M-1): 431.

Спл.56

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ: 7.92 (розр с, 1H), 8.76 (т, 1H, J=5.9Гц), 7.75 (м, 3H), 7.60 (д, 1H, J=7.6Гц), 7.48 (т, 1H, J=8.0Гц), 7.32 (т, 1H, J=8.0Гц), 7.27 (м, 5H), 7.17 (м, 1H), 7.04 (м, 2H), 4.21 (т, 2H, J=5.9Гц), 3.69 (м, 2H), 3.39 (м, 2H), 2.96 (т, 2H, J=8.3Гц). ЕМ (обчисл.): 444; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 445.3, (M-1H)⁺: 443.3.

Спл.57

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 11.07 (с, 1H), 9.38 (с, 1H), 8.90 (с, 1H), 7.94 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.57 (м, 10H), 6.97 (д, J=8.0Гц, 2H), 4.80 (м, 2H), 4.20 (с, 2H), 3.70 (м, 2H), 3.31 (м, 3H), 2.66 (м, 2H). МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺: 474.4, (M-1H)⁺: 472.1.

Спл.58

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.05 (с, 1H), 9.73 (м, 1H), 8.89 (с, 1H), 7.75 (д, J=8.0Гц, 2H), 7.70 (т, J=8.0Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.43 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.18 (м, 6H), 6.98 (д, J=8.0Гц, 2H), 4.13 (т, J=8.0Гц, 2H), 3.95 (м, 2H), 3.58 (м, 2H), 2.78 (м, 2H), 2.65 (м, 2H), 1.24 (с, 3H). МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺: 487.9, (M-1H)⁻: 486.1.

Спл.59

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.04 (с, 1H), 8.88 (с, 1H), 8.84 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.82 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.70 (д, J=8.0Гц, 2H), 7.59 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.48 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.34 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.00 (д, J=8.0Гц, 2H), 4.31 (с, 2H), 4.18 (т, J=8.0Гц, 2H), 3.66 (м, 2H), 3.38 (м, 2H), 2.45 (т, J=8.0Гц, 2H), 1.65 (м, 2H). МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺: 445.2, (M-1H)⁻: 443.1.

Спл.60

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.05 (с, 1H), 9.04 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.86 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.70 (д, J=8.0Гц, 2H), 7.63 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.50 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.36 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.00 (д, J=8.0Гц, 2H), 4.57 (м, 2H), 4.18 (т, J=8.0Гц, 2H), 3.65 (м, 2H), 3.46 (т, J=8.0 Гц, 2H), 2.77 (м, 2H), 1.80 (м, 2H). МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺: 461.0, (M-1H)⁻: 459.1.

Спл. 61

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.04 (с, 1H), 9.05 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.87 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.70 (д, J=8.0Гц, 2H), 7.64 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.51 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.38 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.00 (д, J=8.0Гц, 2H), 5.11 (с, 2H), 4.19 (т, J=8.0Гц, 2H), 3.68 (м, 2H), 3.44 (т, J=8.0Гц, 2H), 3.13 (м, 2H), 1.83 (м, 2H). МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺: 477.0, (M-1H)⁻: 475.0.

Спл.62

МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺: 527.6, (M-1)⁻: 525.5.

Спл.63

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 11.04 (с, 1H), 8.88 (розр с, 1H), 8.73 (т, 1H, J=5.9Гц), 7.75- 7.69 (м, 3H), 7.57-7.42 (м, 6H), 7.28 (т, 1H, J=7.7Гц), 7.00 (д, 2H, J=8.7Гц), 4.17 (т, 2H, J=5.9Гц), 3.65 (кв, 2H, J=5.9Гц) 3.40 (т, 2H, J=6.9Гц), 3.04 (т, 2H, J=6.9Гц). ЕМ (обчисл.): 512; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 513.3, (M-1H)⁻: 511.2.

Спл.64

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 11.04 (с, 1H), 8.87 (розр с, 1H), 8.83 (т, 1H, J=5.9Гц), 7.70 (м, 3H), 7.55 (д, 1H, J=8.3Гц), 7.43 (т, 1H, J=7.4Гц), 7.34 (т, 1H, J=8.0Гц), 7.28-7.20 (м, 3H), 7.11 (д, 1H, 8.0Гц), 7.00 (д, 2H, J=8.6Гц), 4.17 (т, 2H, J=5.9Гц), 3.65 (кв, 2H, J=5.9Гц) 3.38 (т, 2H, J=8.3Гц), 3.00 (т, 2H, J=8.3Гц). ЕМ (обчисл.): 528; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 529.4, (M-1H)⁻: 527.5.

Спл.65

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.06 (с, 1H), 10.93 (с, 1H), 9.32 (м, 2H), 9.23 (с, 1H), 8.89 (с, 1H), 7.96 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.70 (м, 3H), 7.56 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.44 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.00 (д, J=8.0Гц, 2H), 4.64 (с, 2H), 4.23 (т, J=8.0Гц, 2H), 3.71 (м, 4H). МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺: 443.4, (M-1H)⁻: 441.4.

Спл.66

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.06 (с, 1H), 9.33 (т, J=8.0Гц, 1H), 8.89 (с, 1H), 8.00 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.71 (м, 3H), 7.56 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.43 (т, J=8.0Гц, 3H), 7.00 (д, J=8.0Гц, 2H), 4.60 (с, 2H), 4.23 (т, J=8.0Гц, 2H), 3.71 (м, 2H), 3.20 (т, J=8.0Гц, 2H), 2.72 (т, J=8.0Гц, 2H). МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺:

442.3, (M-1H)⁻: 440.1.

Спл.67

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 9.11 (т, 1H, J=6.0Гц), 7.82 (д, 1H, J=7.7Гц), 7.76 (д, 2H, J=8.5Гц), 7.69 (д, 1H, J=8.5Гц), 7.62 (с, 1H), 7.51 (т, 1H, J=8.5Гц), 7.40-7.30 (м, 3H), 7.21 (д, 2H, J=8.5Гц), 7.00-6.97 (м, 3H), 4.99 (м, 1H), 4.35 (м, 1H), 4.27 (м, 1H), 3.78 (м, 1H), 3.70 (м, 1H). ЕМ (обчисл.): 446.15; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 447.4, (M-1H)⁻: 445.3.

Спл.68

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.04 (с, 1H), 8.86 (т, J=4.0Гц, 1H), 7.83 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.70 (д, J=8.0Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.47 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.33 (т, J=4.0Гц, 1H), 7.00 (д, J=8.0Гц, 2H), 5.02 (с, 2H), 4.18 (т, J=8.0Гц, 2H), 3.65 (м, 2H), 3.52 (т, J=8.0 Гц, 2H), 3.44 (т, J=8.0Гц, 2H), 1.68 (м, 2H). МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺: 429.1, (M-1H)⁻: 426.9.

Спл. 69

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 11.04 (с, 1H), 9.03 (т, 1H, J=5.9Гц), 7.86 (д, 1H, J=9.2Гц), 7.70 (д, 2H, J=8.3Гц), 7.63 (д, 1H, J=8.3Гц), 7.49 (т, 1H, J=8.8Гц), 7.36 (т, 1H, J=7.0Гц), 7.29 (т, 1H, J=8.8Гц), 7.18 (м, 1H), 7.07 (т, 1H, J=7.0Гц), 7.00 (д, 1H, J=8.3Гц), 6.91 (м, 1H), 5.78 (с, 2H), 4.20 (т, 2H, J=5.9Гц), 3.68 (кв, 2H, J=5.9Гц). ЕМ (обчисл.): 464; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 465.1, (M-1H)⁻: 463.1.

Спл.70

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 11.04 (с, 1H), 9.04 (т, 1H, J=5.9Гц), 9.00 (розр с, 1H), 7.84 (д, 1H, J=7.3Гц), 7.70 (д, 2H, J=9.2Гц), 7.63 (д, 1H, J=8.1Гц), 7.49 (т, 1H, J=8.6Гц), 7.35 (т, 1H, J=7.7Гц), 7.27 (м, 1H), 7.18 (м, 1H), 7.00 (д, 1H, J=9.2Гц), 6.95 (м, 1H), 6.87 (м, 1H), 6.74 (м, 1H), 5.71 (с, 2H), 4.21 (т, 2H, J=5.9Гц), 3.69 (кв, 2H, J=5.9Гц). ЕМ (обчисл.): 464; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 465.0, (M-1H)⁻: 463.1.

Спл.71

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 11.04 (с, 1H), 9.00 (т, 1H, J=5.9Гц), 7.84 (д, 1H, J=8.4Гц), 7.70 (д, 2H, J=9.2Гц), 7.62 (д, 1H, J=8.8Гц), 7.48 (т, 1H, J=8.4Гц), 7.34 (т, 1H, J=7.3Гц), 7.10-7.00 (м, 6H), 5.67 (с, 2H), 4.20 (т, 2H, J=5.9Гц), 3.68 (кв, 2H, J=5.9Гц). ЕМ (обчисл.): 464; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 464.9, (M-1H)⁻: 463.0.

Спл.72

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.04 (с, 1H), 8.88 (м, 2H), 7.86 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.70 (д, J=8.0Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.47 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.33 (т, J=4.0Гц, 1H), 7.00 (д, J=8.0Гц, 2H), 5.05 (с, 2H), 4.19 (т, J=8.0Гц, 2H), 3.65 (м, 2H), 3.59 (м, 2H), 3.47 (м, 2H), 3.23 (с, 3H). МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺: 428.9, (M-1H)⁻: 426.9.

Спл.73

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.05 (с, 1H), 9.20 (т, J=4.0Гц, 1H), 8.83 (д, J=8.0Гц, 2H), 7.86 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.71 (д, J=8.0Гц, 2H), 7.66 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.51 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.38 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.25 (д, J=8.0Гц, 2H), 6.98 (д, J=8.0Гц, 2H), 6.07 (с, 2H), 4.21 (т, J=8.0Гц, 2H), 3.70 (м, 2H). МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺: 448.0, (M-1H)⁻: 446.4.

Спл.74

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 8.86 (м, 1H), 8.81 (розр с, 1H), 7.80 (д, 1H, J=8.2Гц), 7.63 (д, 2H, J=9.4Гц), 7.57 (д, 1H, J=8.2Гц), 7.44 (т, 1H, J=7.8Гц),

7.32 (т, 1H, J=7.0Гц), 7.12 (т, 1H, J=9.0Гц), 6.91 (т, 1H, J=8.6Гц), 5.64 (с, 2H), 4.06 (т, 2H, J=6.0Гц), 3.54 (т, 2H, J=6.0Гц). ЕМ (обчисл.): 500.13; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 501.5, (M-1H)⁻: 499.3

Спл.75

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.04 (с, 1H), 9.14 (т, J=4.0Гц, 1H), 7.89 (м, 1H), 7.70 (м, 3H), 7.61 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.46 (м, 1H), 7.40 (м, 1H), 7.29 (т, J=4.0Гц, 1H), 7.02 (д, J=8.0Гц, 2H), 6.43 (д, J=8.0Гц, 1H), 6.23 (т, J=4.0Гц, 1H), 5.62 (с, 2H), 4.23 (т, J=4.0Гц, 2H), 3.72 (с, 2H). МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺: 448.2, (M-1H)⁻: 446.4.

Спл.76

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.04 (с, 1H), 8.96 (т, J=4.0Гц, 1H), 8.88 (с, 1H), 7.82 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.70 (д, J=8.0Гц, 2H), 7.63 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.50 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.36 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.00 (д, J=8.0Гц, 2H), 5.24 (с, 2H), 4.18 (м, 4H), 3.66 (м, 2H). МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺: 453.3, (M-1H)⁻: 451.1.

Спл.77

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.05 (с, 1H), 9.04 (т, J=4.0Гц, 1H), 8.89 (с, 1H), 8.09 (с, 1H), 7.87 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.70 (д, J=8.0Гц, 2H), 7.63 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.89 (м, 1H), 7.50 (м, 3H), 7.35 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.17 (д, J=8.0Гц, 2H), 7.03 (м, 3H), 5.77 (с, 2H), 4.22 (т, J=8.0Гц, 2H), 3.70 (м, 2H). МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺: 513.1, (M-1H)⁻: 511.1.

Спл.78

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 9.05 (с, 1H), 8.97 (т, 1H, J=5.9Гц), 8.81 (с, 1H), 8.08 (с, 1H), 7.80 (д, 1H, J=7.6Гц), 7.66-7.62 (м, 4H), 7.56 (д, 1H, J=8.6Гц), 7.42 (т, 1H, J=8.1Гц), 7.28 (т, 1H, J=7.6Гц), 7.15 (м, 2H), 6.94 (д, 2H, J=8.6Гц), 5.70 (с, 2H), 4.15 (т, 2H, J=5.9Гц), 3.64 (т, 2H, J=5.9Гц). ЕМ (обчисл.): 513.16; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 514.2, (M-1H)⁻: 512.2.

Спл.79

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.08 (с, 1H), 10.33 (с, 1H), 9.25 (т, J=4.0Гц, 1H), 8.11 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.70 (м, 3H), 7.53 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.44 (т, J=8.0Гц, 4.1H), 6.99 (д, J=8.0Гц, 2H), 4.84 (д, J=4.0Гц, 2H), 4.23 (т, J=8.0Гц, 2H), 3.70 (м, 2H), 3.48 (м, 2H), 3.23 (м, 2H), 2.04 (м, 2H), 1.90 (м, 2H). МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺: 424.1, (M-1H)⁻: 422.3.

Спл.80

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.06 (с, 1H), 9.87 (с, 1H), 9.29 (т, J=4.0Гц, 1H), 8.03 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.71 (м, 3H), 7.57 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.45 (т, J=8.0Гц, 1H), 6.99 (д, J=8.0Гц, 2H), 4.77 (с, 2H), 4.23 (т, J=8.0Гц, 2H), 3.70 (м, 2H), 3.48 (м, 2H), 3.04 (м, 2H), 1.73 (м, 5H), 1.38 (м, 1H). МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺: 438.0, (M-1H)⁻: 436.3.

Спл.81

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.05 (с, 1H), 9.55 (т, J=4.0Гц, 1H), 8.89 (с, 1H), 7.89 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.70 (д, J=8.0Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.45 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.33 (т, J=8.0Гц, 1H), 6.99 (д, J=8.0Гц, 2H), 4.19 (т, J=8.0Гц, 2H), 3.96 (с, 2H), 3.68 (м, 2H), 2.95 (м, 2H), 2.28 (м, 1H), 2.09 (м, 2H), 1.78 (м, 2H), 1.44 (м, 2H). МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺: 506.1, (M-1H)⁻: 504.2.

Спл.82

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.07 (с, 1H), 9.18 (с, 1H), 8.04 (с, 1H), 7.70 (м, 3H), 7.53 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.39 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.00 (д, J=8.0Гц,

2H), 4.21 (т, J=8.0Гц, 2H), 3.70 (м, 12H), 2.76 (с, 3H). МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺: 453.0, (M-1H)⁻: 451.1.

Спл.83

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.05 (с, 1H), 8.90 (м, 2H), 7.83 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.70 (д, J=8.0Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.48 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.34 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.00 (д, J=8.0Гц, 2H), 5.08 (с, 2H), 4.19 (т, J=8.0Гц, 2H), 3.68 (м, 4H), 2.58 (м, 2H). МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺: 467.0, (M-1H)⁻: 465.1.

Спл.84

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 11.07 (с, 1H), 8.91 (м, 2H), 7.73 (д, 2H, J=9.0Гц), 7.66 (с, 1H), 7.47 (д, 1H, J=8.7Гц), 7.37 (т, 1H, J=8.4Гц), 7.15 (д, 1H, J=7.4Гц), 7.04 (д, 2H, J=9.0Гц), 4.21 (т, 1H, J=5.7Гц), 3.69 (т, 2H, J=5.7Гц), 3.36 (с, 3H). ЕМ (обчисл.): 354.12; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 354.7, (M-1H)⁻: 353.1.

Спл.85

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.05 (с, 1H), 8.88 (с, 1H), 8.80 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.76 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.71 (д, J=8.0Гц, 2H), 7.57 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.46 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.32 (м, 3H), 7.03 (м, 4H), 4.76 (с, 2H), 4.15 (т, J=8.0Гц, 2H), 3.62 (м, 2H). МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺: 481.1, (M-1H)⁻: 479.0.

Спл.86

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.05 (с, 1H), 8.88 (м, 2H), 7.71 (д, J=8.0Гц, 2H), 7.55 (м, 4H), 7.46 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.28 (м, 3H), 7.00 (д, J=8.0Гц, 2H), 4.77 (с, 2H), 4.15 (т, J=8.0Гц, 2H), 3.60 (м, 2H). МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺: 497.3, (M-1H)⁻: 495.1.

Спл.87

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.05 (с, 1H), 8.89 (с, 1H), 8.82 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.74 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.71 (д, J=8.0Гц, 2H), 7.63 (м, 3H), 7.50 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.34 (м, 3H), 7.00 (д, J=8.0Гц, 2H), 5.32 (с, 2H), 4.06 (т, J=8.0Гц, 2H), 3.49 (м, 2H). МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺: 513.2, (M-1H)⁻: 511.2.

Спл.88

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.03 (с, 1H), 8.88 (с, 1H), 8.68 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.81 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.69 (д, J=8.0Гц, 2H), 7.64 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.50 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.36 (т, J=8.0Гц, 1H), 6.98 (д, J=8.0Гц, 2H), 5.25 (с, 2H), 4.18 (м, 5H), 1.72 (м, 2H), 0.94 (т, J=8.0Гц, 3H). МС (ESI) m/e: (M+1H)⁺: 481.2, (M-1H)⁻: 479.2.

Спл.89

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 11.94 (с, 1H), 11.04 (м, 1H), 9.36 (м, 1H), 8.88 (розразр с, 1H), 8.63 (с, 1H), 7.71 (д, 2H, J=8.5Гц), 7.22 (т, 1H, J=8.1Гц), 7.07 (дд, 1H, J=8.1, 1.7Гц), 7.02 (д, 2H, J=8.5Гц), 6.65 (дд, 1H, J=7.6, 1.6Гц), 4.21 (т, 2H, J=5.6Гц), 3.73 (2H, кв, J=5.2Гц). ЕМ (обчисл.): 356; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 357.2, (M-1H)⁻: 354.9.

Спл.90

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 11.03 (с, 1H), 8.69 (д, 1H, J=8.3Гц), 7.86 (д, 1H, J=2.1Гц), 7.69 (м, 3H), 7.54 (с, 1H), 7.47 (дд, 1H, J=8.5Гц, 2.5Гц), 6.98 (д, 2H, J=8.6Гц), 4.24 (м, 1H), 4.13 (м, 1H), 4.06 (м, 1H), 1.75 (м, 1H), 1.62 (м, 1H), 0.93 (т, 3H, J=7.3Гц). ЕМ (обчисл.): 402; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 403.0, (M-1H)⁻: 400.9.

Спл.91

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 11.02 (с, 1H), 9.00 (т, 1H, J=5.8Гц), 7.85 (д, 1H, J=1.9Гц), 7.68 (м, 3H), 7.52 (с, 1H), 7.46 (дд, 1H, J=8.5Гц, 1.9Гц), 7.03

(д, 2H, J=8.5Гц), 4.69 (м, 1H), 3.57 (м, 1H), 3.40 (м, 1H), 1.32 (д, 3H, J=5.9Гц). ЕМ (обчисл.): 388; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 389.1, (M-1H)⁻: 387.0.

Спл.92

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 11.05 (розр с, 1H), 8.96 (т, 1H, J=5.6Гц), 8.80 (д, 1H, J=2.0Гц), 8.75 (дд, 1H, J=5.6, 0.8Гц), 8.35, (д, 1H, J=8.0Гц), 7.87 (дд, 1H, J=7.6, 5.6Гц), 7.71 (м, 3H), 7.61 (д, 1H, J=8.0Гц), 7.45 (т, 1H, J=6.8Гц), 7.34 (д, 1H, J=7.2Гц), 7.00 (м, 2H), 4.91 (с, 2H), 4.75 (с, 2H), 4.18 (т, 2H, J=5.6Гц), 3.66 (кв, 2H, J=6.0Гц). ЕМ (обчисл.): 461; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 462.2, (M-1H)⁻: 460.3.

Спл.93

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 11.00 (с, 1H), 8.82 (м, 1H), 8.37 (с, 1H), 7.67 (дд, 2H, J=6.8, 1.6Гц), 7.32-7.24 (м, 2H), 7.01 (д, 2H, J=9.6Гц), 6.90 (д, 1H, J=8.0Гц), 4.17 (т, 2H, J= 5.2Гц), 3.89 (с, 3H), 3.69 (м, 2H). ЕМ (обчисл.): 370; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 371.2, (M-1H)⁻: 369.1.

Спл.94

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 11.04 (с, 1H), 8.96 (т, 1H, J=5.6Гц), 8.45 (с, 1H), 7.70 (д, 2H, J=8.4Гц), 7.37-7.30 (м, 2H), 7.02 (д, 2H, J=8.4Гц), 6.98 (дд, 1H, J=7.6, 0.8Гц), 4.37 (м, 2H), 4.17 (т, 2H, J=5.6Гц), 3.82 (м, 2H), 3.69 (кв, 2H, J=6.0Гц), 3.34 (с, 3H). ЕМ (обчисл.): 414; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 415.2, (M-1H)⁻: 413.3.

Спл.95

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 11.04 (розр с, 1H), 8.86 (м, 1H), 8.65 (т, 1H, 5.6Гц), 8.61 (дд, 1H, J=4.8, 1.6Гц), 8.37 (с, 1H), 8.13 (м, 1H), 7.67 (м, 2H), 7.54 (м, 1H), 7.38-7.31 (м, 2H), 7.07 (дд, 1H, J=7.6, 0.8Гц), 6.88 (м, 2H), 5.40 (с, 2H), 3.91 (т, 2H, J=6.0Гц), 3.40 (м, 2H). ЕМ (обчисл.): 447; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 448.2, (M-1H)⁻: 446.1.

Спл.96

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 11.57 (с, 1H), 8.65 (т, 1H, J=4.5Гц), 7.69 (д, 2H, J=8.5Гц), 7.20 (с, 1H), 7.09-6.98 (м, 4H), 6.48 (д, 1H, J=7.9Гц), 4.17 (м, 2H), 3.85 (с, 3H), 3.65 (м, 2H). ЕМ (обчисл.): 369; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 370.1, (M-1H)⁻: 368.2.

Спл.97

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 11.06 (с, 1H), 8.62 (д, 1H, J=8.7Гц), 7.88 (д, 1H, J=7.6Гц), 7.72 (д, 2H, J=8.5Гц), 7.65 (д, 1H, J=8.5Гц), 7.50 (т, 1H, J=8.5Гц), 7.36 (т, 1H, J=8.5Гц), 7.02 (д, 2H, J=8.5Гц), 5.08 (с, 2H), 4.29 (м, 1H), 4.18 (м, 1H), 4.10 (м, 1H), 3.62 (м, 2H), 3.51 (м, 2H), 3.26 (с, 3H), 1.77 (м, 1H), 1.67 (м, 1H), 0.97 (т, 3H, J=7.3Гц). ЕМ (обчисл.): 456; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 457.1, (M-1H)⁻: 455.2.

Спл.98

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 11.05 (с, 1H), 8.91 (т, 1H, J=6.1Гц), 7.88 (д, 1H, J=7.5Гц), 7.72 (д, 2H, J=8.4Гц), 7.63 (д, 1H, J=8.4Гц), 7.50 (т, 1H, J=8.5Гц), 7.36 (т, 1H, J= 8.5Гц), 7.07 (д, 2H, J=8.4Гц), 5.07 (с, 2H), 4.74 (кв, 1H, J=6.0Гц), 3.60 (м, 2H), 3.50 (м, 2H), 3.45 (м, 2H), 3.26 (с, 3H), 1.32 (д, 3H, J=6.1Гц). ЕМ (обчисл.): 442; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 443.1, (M-1H)⁻: 441.5.

Спл.99

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 11.09 (с, 1H), 9.54 (с, 1H), 9.40 (т, 1H, J=5.6Гц), 8.04 (д, 1H, J=7.8Гц), 7.74 (д, 2H, J=8.3Гц), 7.61 (т, 1H, J=7

3Гц), 7.49 (т, 1H, J=7.3Гц), 7.03 (д, 2H, J=8.5Гц), 4.82 (с, 2H), 4.26 (т, 2H, J=5.6Гц), 3.75 (кв, 2H, J=5.6Гц), 3.50 (м, 2H), 3.25 (м, 4H), 1.32 (т, 6H, J=7.4Гц). ЕМ (обчисл.): 425; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 426.1, (M-1H)⁻: 424.2.

Спл.109

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 1.95 (2H, м); 2.05 (3H, с); 2.48-2.62 (2H, м); 4.08 (1H, дд, 11.6Гц); 4.16 (1H, дд, 11.7Гц); 4.45 (1H, м); 6.99 (2H, д, 9Гц); 7.32 (1H, т, 7Гц); 7.45 (1H, тд, 8,1 Гц); 7.55 (1H, д, 1Гц); 7.64 (1H, д, 8Гц); 7.69 (2H, д, 9Гц); 7.76 (1H, д, 8Гц); 8.7 (1H, д, 8Гц); 8.87 (1H, с). МС (M+1): 415.

Спл.110

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 2.03-2.21 (2H, м); 2.99 (1H, с, 3H); 3.22 (2H, т, 7Гц); 4.12 (1H, дд, 11.6Гц); 4.19 (1H, дд, 11.7Гц); 4.46 (1H, м); 7.00 (2H, д, 9Гц); 7.33 (1H, т, 7Гц); 7.46 (1H, тд, 8,1Гц); 7.57 (1H, д, 1Гц); 7.64 (1H, д, 8Гц); 7.70 (2H, д, 9Гц); 7.77 (1H, д, 8Гц); 8.79 (1H, д, 8Гц); 8.88 (1H, с). МС (M+1): 447.

Таблиця 4:

Спл.1

ЕМ (обчисл.): 381.13; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 382.3, (M-1H)⁻: 380.2.

Спл.2

ЕМ (обчисл.): 395.15; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 396.1, (M-1H)⁻: 394.2.

Спл.3

ЕМ (обчисл.): 331.08; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 331.7, (M-1H)⁻: 330.1.

Спл.4

ЕМ (обчисл.): 317.10; МС (ESI) m/e (M+1H)⁺: 318.10, (M-1H)⁻: 315.9.

Спл.5

ЕМ (обчисл.): 425.2; МС (ESI) m/e (M+1)⁺: 426.1, (M-1H)⁻: 424.1.

Спл.6

ЕМ (обчисл.): 381.1; МС (ESI) m/e (M+1)⁺: 382.0, (M-1H)⁻: 380.1.

Спл.7

ЕМ (обчисл.): 381.1; МС (ESI) m/e (M+1)⁺: 382.0, (M-1)⁻: 380.2.

Спл.8

ЕМ (обчисл.): 341.1; МС (ESI) m/e (M+1)⁺: 341.9, (M-1H)⁻: 340.1.

Спл.9

ЕМ (обчисл.): 381.1; МС (ESI) m/e (M+1)⁺: 381.8, (M-1H)⁻: 380.0.

Спл.10

ЕМ (обчисл.): 411.1; МС (ESI) m/e (M+1)⁺: 412.0, (M-1H)⁻: 410.3.

Спл.11

ЕМ (обчисл.): 395.2; МС (ESI) m/e (M+1)⁺: 396.0, (M-1H)⁻: 394.2

Спл.12

ЕМ (обчисл.): 388.1; МС (ESI) m/e (M+1)⁺: 389.1, (M-1H)⁻: 387.0.

Спл.13

ЕМ (обчисл.): 355.12; МС (ESI) m/e (M+1)⁺: 355.9, (M-1H)⁻: 354.1.

Спл.14

ЕМ (обчисл.): 355.1; МС (ESI) m/e (M+1)⁺: 355.9, (M-1H)⁻: 353.8.

Спл.15

ЕМ (обчисл.): 409.2; МС (ESI) m/e (M+1)⁺: 410.2, (M-1H)⁻: 408.3.

Спл.16

ЕМ (обчисл.): 341.1; МС (ESI) м/е (M+1)⁺: 341.8, (M-1H)⁻: 340.2.

Спл.17

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.64 (с, 1H), 8.66 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.76 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.64 (д, J=8.0Гц, 1H), 7.55 (с, 1H), 7.46 (т, J =8.4Гц, 1H), 7.32 (т, J=8.0Гц, 1H), 6.72 (с, 1H), 4.30 (м, 3H), 1.67 (м, 2H), 0.92 (т, J=7.2Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 359.1; МС (ESI) м/е: (M+1H)⁺: 359.8, (M-1H)⁻: 358.1.

Спл.18

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.64 (с, 1H), 9.48 (с, 1H), 8.47 (д, J=8.0Гц, 1H), 8.09 (м, 1H), 7.82 (м, 2H), 7.71 (м, 2H), 7.55 (т, J=8.0Гц, 1H), 7.49 (м, 2H), 7.39 (м, 1H), 4.30 (м, 3H), 1.69 (м, 2H), 0.94 (т, J=1.2Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 395.2; МС (ESI) м/е: (M+1H)⁺: 395.8, (M-1H)⁻: 394.0.

Спл.19

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.63 (с, 1H), 8.93 (т, J=5.6Гц, 1H), 7.75 (д, J=7.6Гц, 1H), 7.63 (д, J=7.6Гц, 1H), 7.54 (с, 1H), 7.45 (т, J=7.6Гц, 1H), 7.32 (т, J=7.6Гц, 1H), 6.72 (с, 1H), 4.90 (м, 1H), 3.56 (м, 2H), 0.35 (д, J=1.2Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 345.1; МС (ESI) м/е: (M+1H)⁺: 345.8, (M-1H)⁻: 344.0.

Спл.20

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.64 (с, 1H), 9.480 (с, 1H), 8.83 (т, J=5.6Гц, 1H), 7.07 (м, 1H), 7.80 (д, J=7.6Гц, 1H), 7.70 (д, J=7.6Гц, 1H), 7.53 (т, J=7.6Гц, 1H), 7.48 (м, 2H), 7.39 (м, 1H), 6.72 (с, 1H), 4.91 (м, 1H), 3.58 (м, 2H), 1.36 (д, J=7.0Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 381.1; МС (ESI) м/е: (M+1H)⁺: 382.0, (M-1H)⁻: 380.0.

Спл.21

ЕМ (обчисл.): 367.1; МС (ESI) м/е (M+1)⁺: 367.8, (M-1H)⁻: 366.2.

Спл.22

ЕМ (обчисл.): 367.12; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 368.0, (M-1H)⁻: 366.1.

Спл.23

ЕМ (обчисл.): 374.0; МС (ESI) м/е (M+1)⁺: 374.7, (M-1H)⁻: 372.9.

Спл.24

ЕМ (обчисл.): 395.2; МС (ESI) м/е (M+1)⁺: 396.1, (M-1H)⁻: 394.1

Спл.25

ЕМ (обчисл.): 367.1; МС (ESI) м/е (M+1)⁺: 368.1, (M-1H)⁻: 366.2.

Спл. 26

ЕМ (обчисл.): 381.1; МС (ESI) м/е (M+1)⁺: 382.0, (M-1H)⁻: 380.1.

Спл.27

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.62 (с, 1H), 9.45 (с, 1H), 8.54 (д, J=7.6Гц, 1H), 8.43 (с, 1H), 7.97 (м, 4H), 7.60 (м, 2H), 6.73 (с, 1H), 4.33 (м, 3H), 1.70 (м, 2H), 0.96 (т, J=7.6Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 369.1; МС (ESI) м/е: (M+1H)⁺: 369.9, (M-1H)⁻: 368.0.

Спл.28

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.66 (с, 1H), 9.50 (с, 1H), 8.53 (д, J=7.6Гц, 1H), 8.11 (м, 1H), 7.96 (м, 2H), 7.55 (м, 4H), 6.78 (с, 1H), 4.33 (м, 3H), 1.68 (м, 2H), 1.01 (т, J=7.2 Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 369.1; МС (ESI) м/е: (M+1H)⁺: 370.0, (M-1H)⁻: 368.2.

Спл.29

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.64 (с, 1H), 8.86 (т, J=5.6Гц, 1H), 8.40 (с, 1H), 7.90 (м, 4H), 7.59

(м, 2H), 6.73 (с, 1H), 4.94 (м, 1H), 3.60 (м, 2H), 1.38 (д, J=6.0Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 355.1; МС (ESI) м/е: (M+1H)⁺: 355.9, (M-1H)⁻: 353.9.

Спл.30

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11.66 (с, 1H), 8.78 (т, J=5.6Гц, 1H), 8.09 (д, J=7.6Гц, 1H), 7.96 (м, 2H), 7.50 (м, 4H), 6.74 (с, 1H), 4.97 (м, 1H), 3.61 (м, 2H), 1.41 (д, J=6.4Гц, 3H). ЕМ (обчисл.): 355.1; МС (ESI) м/е: (M+1H)⁺: 356.1, (M-1H)⁻: 353.9.

Спл. 31

ЕМ (обчисл.): 345.1; МС (ESI) м/е (M+1)⁺: 345.8, (M-1)⁻: 344.0.

Спл. 32

ЕМ (обчисл.): 331.1; МС (ESI) м/е (M+1)⁺: 331.9, (M-1H)⁻: 330.2.

Спл. 33

ЕМ (обчисл.): 437.12; МС (ESI) м/е (M+1H)⁺: 438.0, (M-1H)⁻: 436.2.

Приклад 4

Синтез ацетил-Gly-Ala-(N-ацетил-Lys)-AMC

Трет-Вос (N-Ацетил-Lys)-AMC (445мг, 1ммоль, придбаний у Bachem) було розчинено в 4М НСІ в діоксані, що дало Н-(N-ацетил-Lys)-AMC у вигляді білої твердої речовини. До розчину Н-(N-ацетил-Lys)-AMC в ДМФ (5мл) додали Ас-Gly-Ala-ОН (188мг, 1ммоль) використовуючи PyBOP (520мг, 1ммоль), HOBT (135мг, 1ммоль), і NMM (0.296мл, 2ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. і контролювали за допомогою МС/РХ щодо наявності Н-(N-ацетил-Lys)-AMC. Було додано додаткову кількість PyBOP (260мг, 0.5ммоль), HOBT (70мг, 0.5ммоль), і NMM (0.146мл, 1ммоль), перемішування продовжували ще 4 год., після чого продукт був виділений кількісно.

Біологічні Приклади

Приклад 1

Інгібування HDAC in vitro

Здатність сполук цього винаходу інгібувати HDAC визначали in vitro у такий спосіб.

Вимірювання було виконано в реакційному об'ємі 100мкл за допомогою 96-коміркових аналітичних планшетів. HDAC-1 (кінцева концентрація 200ч/мільйон) в реакційному буфері (50мМ HEPES, 100мМ KCl, 0.001% Tween-20, 5% ДМСО, рН 7.4) змішували з інгібітором у різних концентраціях, інкубували протягом 30 хвилин, після чого трипсин і ацетил-Gly-Ala-(N-ацетил-Lys)-AMC додавали до кінцевих концентрацій 50нМ і 25мкМ, відповідно, для того щоб ініціювати реакцію. Негативні контрольні реакції були виконані за відсутності інгібітора у восьми повторних реакції здійснювали за допомогою флуоресцентного планшет-рідера. Через 30-хвилинну lag-фазу, флуоресценцію вимірювали в 30-хвилинному режимі, використовуючи хвилі збудження довжиною 355нм і хвилі виявлення довжиною 460нм. Зростання флуоресценції з часом було використано як міра швидкості реакції. Константи інгібування були отримані за допомогою програмного забезпечення BatchKi (Kuzmic et al. Anal. Biochem. 2000, 286, 45-50). Більшість сполук цього винаходу мали Кі, що < 40нм.

Приклад 2

Реакція проліферації клітин in Vitro

Здатність сполуки за Формулою (I)

пригнічувати ріст пухлинних клітин in vitro було визначено у такий спосіб.

Вихідні культури клітинної лінії HCT116 карциноми прямого кишківника культивували в RPMI середовищі 1640, що містить 10% (в/в) фетальної бичачої сироватки, 2мМ L-глутаміну, 1мМ пірувату натрію, 50 одиниць/мл пеніциліну, і 50мкг/мл стрептоміцину при 37°C в 5% CO₂ у зволоженій атмосфері. Клітини культивували в 75-см² культивувальних колбах, субкультивування проводили кожних 3-4 дні, для того щоб злиття культури не перевищувало 90%.

HCT116 клітини збирали для визначення реакції проліферації шляхом трипсинізації (0.05% трипсин/0.53мМ EDTA), промивали двічі в культуральному середовищі, ресуспендували у прийнятному об'ємі середовища, а після цього підраховували за допомогою гематиметра. Клітини були висіяні в плоскодонні 96-коміркові планшети із щільністю 5,000 клітин/комірку в 100мкл. Клітини культивували протягом проміжку часу від 1.5 до 2 годин при 37°C.

Сполуки розводили з 10мМ вихідних розчинів в ДМСО. Серійні 3-кратні розведення були здійснені в середовищі, яке містить 0.6% ДМСО у комірках (у трьох повторностях) 96-коміркових планшетів, комірки яких мають U-подібне дно, з 60мкМ розчином. Після того, як розведення було завершено, 100мкл кожного розведення сполуки (в трьох повторностях) було перенесено у призначені в трьох повторностях лунки 96-коміркових планшетів, що містять клітини в 100мкл середовища. Кінцеві концентрації, залежні від дози, для сполук в аналітичних планшетах варіювали від 0.12 до 30мкМ. В контрольні комірки (клітини не були оброблені ніякою речовиною) було додано 100мкл 0.6% ДМСО в культуральному середовищі. Комірки, що містили середовище без клітин, були використані як фонові комірки. Клітини культивували зі сполуками протягом 48 і 72 годин при 37°C у зволоженому CO₂. Проліферацію клітин було виміряно шляхом вимірювання флуоресценції після додавання флуоресцентного окисно-відновного індикатора, Alamar Blue™ (BioSource International). До кожної комірки 96-коміркового планшета(тів) було додано 10мкл Alamar Blue™ за 3 або 4 години до закінчення часу інкубації. Аналітичні планшети було досліджено за допомогою флуоресцентного планшет-рідера (збудження, 530нМ; емісія, 620нМ). G₁₅₀ значення (концентрація, при якій ріст пухлинних клітин інгібується до 50%) для сполуки було визначено за допомогою графіка залежності контрольного відсотка флуоресценції від логарифму концентрації сполуки. Сполуки цього винаходу інгібували ріст пухлинних клітин.

Приклади Фармацевтичних Композицій

Наступні прописи представляють фармацевтичні композиції, що містять сполуку за Формулою (I)

Склад таблетки

Наступні інгредієнти ретельно змішуються і пресуються в окремі таблетки.

Інгредієнт	Кількість на одну Таблетку, мг
------------	-----------------------------------

Сполука даного винаходу	400
Кукурудзяний крохмаль	50
Кроскармелоза натрію	25
Лактоза	120
Стеарат магнію	5

Склад капсули

Наступні інгредієнти ретельно змішують і наповнюють ними тверді желатинові капсули

Інгредієнт	Кількість на одну капсулу, мг
Сполука даного винаходу	200
Лактоза, висушена	
розпиленням	148
Стеарат магнію	2

Склад суспензії

Наступні інгредієнти змішують, що дає суспензію для перорального застосування

Інгредієнт	Кількість
Сполука даного винаходу	1.0г
Фумарова кислота	0.5г
Хлорид натрію	2.0г
Метил парабен	0.15г
Пропіл парабен	0.05г
Гранульований цукор	25.5г
Кукурудзяний крохмаль	50
Сорбітол (70% розчин)	12.85г
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0г
Ароматизатори	0.035мл
Барвники	0.5мг
Дистильована вода	q.s. до 100мл

q.s. (quota shave) - в рецептурах I

Склад ін'єкційної композиції I

Наступні інгредієнти перемішують, що дає композицію, призначену для ін'єкцій I

Інгредієнт	Кількість
Сполука даного винаходу	1.2г
Розчин лактатного буферу, 0.1 М	10.0мл
HCl (1N) або NaOH (1N)	q. s. до потрібного рН
Фізіологічний розчин	q.s. до потрібної осмоляльності
(необов'язково)	
Вода (дистильована, стерильна)	q.s. до 20мл

Сполуку (1.2г) об'єднують з 0.1М лактатним буфером (10мл) і легко перемішують. Можна застосувати обробку ультразвуком протягом кількох хвилин, якщо необхідно досягти розчинення. Прийнятну кількість кислоти чи основи додають q.s. до отримання прийнятного рН (переважно рН 4). Потім додають достатню кількість розчинника до 20 мл.

Супозиторій загальною вагою 2.5г, які готують шляхом змішування сполуки винаходу з Witepsol™ H-15 (тригліцериди насиченої рослинної жирної кислоти; Riches-Nelson, Inc., New York), мають такий склад:

сполука винаходу - 500мг
міст Witepsol™ H-15 може змінюватись

Вищенаведений винахід був описаний в деяких деталях шляхом ілюстрацій і прикладів з метою чіткості та розуміння. Для пересічного фахівця в цій галузі буде очевидним, що в межах формули винаходу, яка наводиться нижче, можуть бути застосовані зміни та модифікації. Таким

чином, слід зрозуміти, що наведений вище опис має на меті проілюструвати винахід, а не обмежити його. Відповідно, межі цього винаходу повинні бути визначені, виходячи не з наведеного вище опису, а з формули винаходу, що додається, разом з повним набором еквівалентів, які названі у формулі винаходу.

Всі патенти, заявки на патенти, процитовані у цьому винаході, таким чином, включені у повному обсязі для використання з будь-якою метою шляхом посилання на них тією ж самою мірою, якби кожен окремий патент, заявка на патент або публікація були окремо позначені.