



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **95940** (13) **C2**

(51) МПК (2011.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 495/10 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 25/00
A61P 29/00
A61P 37/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

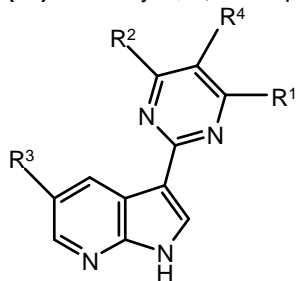
ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) АЗАІНДОЛИ ЯК ІНГІБІТОРИ КІНАЗ ЯНУСА

1

2

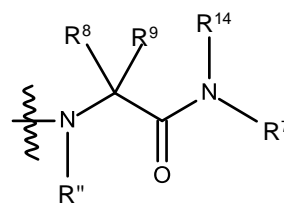
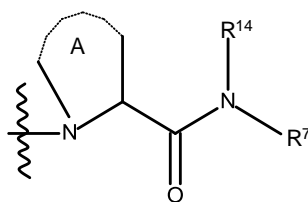
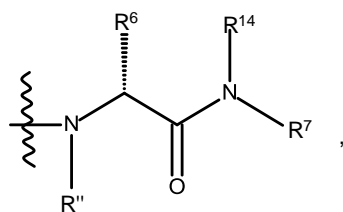
(21) а200810409
(22) 17.01.2007
(24) 26.09.2011
(86) PCT/US2007/001225, 17.01.2007
(31) 60/759,367
(32) 17.01.2006
(33) US
(31) 60/842,471
(32) 06.09.2006
(33) US
(46) 26.09.2011, Бюл.№ 18, 2011 р.
(72) ФАРМЕР ЛЮК, СА/US, МАРТІНЕЗ-БОТЕЛЛА
ГАБРІЕЛ, ES/US, ПАЙРС АЛБЕРТ, US, САЛІТУРО
ФРАНЧЕСКО, US/US, ВАНГ ЖАН, CN/US, ВАН-
НАМЕЙКЕР МАРІОН, US, ВАНГ ТЯНШЕНГ, US/US
(73) ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛС ІНКОРПО-
РЕЙТЕД, US
(56) WO 2005095400 A, 13.10.2005
WO 2006127587 A, 30.11.2006
(57) 1. Сполука, що має формулу (I-A):



, I-A

чи її фармацевтично прийнятна сіль, де:
 R^3 - це H;
 R^2 - це H, F, R', OH, OR', COR', COOH, COOR',
CONH₂, CONHR', CON(R')₂ чи CN;
 R^4 - це H, F, R', OH, OR', COR', COOH, COOR',
CONH₂, CONHR', CON(R')₂ чи CN;
чи R^2 і R^4 , узяті разом, утворюють 5-7-членне ари-
льне чи гетероарильне кільце,
факультативно заміщене 1-4 варіантами R^{10} ;
 R' - це аліфатична група C₁₋₃, факультативно за-
міщена 1-4 варіантами R^5 ;
кожен R^5 незалежно вибраний із галогену, CF₃,
OCH₃, OH, SH, NO₂, NH₂, SCH₃, NCH₃, CN чи неза-
міщеної аліфатичної групи C₁₋₂, чи дві R^5 групи,
разом із вуглицем, до якого вони приєднані, ство-
рюють циклопропільне кільце чи C=O;
кожен R^{10} незалежно вибраний із галогену, OCH₃,
OH, NO₂, NH₂, SH, SCH₃, NCH₃, CN чи незаміщеної
аліфатичної групи C₁₋₂;
 R^1 - це

(13) **C2**(11) **95940**(19) **UA**



чи

;

R" - це H чи аліфатична група C₁₋₂, факультативно заміщена 1-3 варіантами R¹¹;

кожен R¹¹ незалежно вибраний із галогену, OCH₃, OH, SH, NO₂, NH₂, SCH₃, NCH₃, CN, CON(R¹⁵)₂ чи незаміщеної аліфатичної групи C₁₋₂, чи дві R¹¹ групи, разом із вуглецем, до якого вони приєднані, створюють циклопропільне кільце чи C=O;

R⁶ - це аліфатична група C₁₋₄, факультативно заміщена 1-5 варіантами R¹²;

кожен R¹² незалежно вибраний із галогену, OCH₃, OH, NO₂, NH₂, SH, SCH₃, NCH₃, CN чи незаміщеної аліфатичної групи C₁₋₂, чи дві R¹² групи, разом із вуглецем, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце;

кільце A - це 4-8-членне насичене азотовмісне кільце, що містить до двох додаткових гетероатомів, вибраних з N, O чи S, і факультативно заміщене 1-4 варіантами R¹³;

кожен R¹³ незалежно вибраний із галогену, R', NH₂, NHR', N(R')₂, SH, SR', OH, OR', NO₂, CN, CF₃, COOR', COOH, COR', OC(O)R' чи NHC(O)R'; чи будь-які дві R¹³ групи, на одному замісникові чи на різних замісниках, разом із атомом (атомами), з яким зв'язана кожна група R¹³, утворюють 3-7-членне насичене, ненасичене чи частково насичене карбоциклічне чи гетероциклічне кільце, факультативно заміщене 1-3 варіантами R⁵;

R⁸ - це аліфатична група C₁₋₄, факультативно заміщена 1-5 варіантами R¹²;

R⁹ - це C₁₋₂алкіл; чи

R⁸ і R⁹, узяті разом, утворюють 3-7-членне карбоциклічне чи гетероциклічне насичене кільце, факультативно заміщене 1-5 варіантами R¹²;

R¹⁴ - це H чи незаміщений C₁₋₂алкіл;

R¹⁵ - це H чи незаміщений C₁₋₂алкіл; і

R⁷ - це аліфатична група C₂₋₃ чи циклоаліфатична група, факультативно заміщена 1-6 варіантами F.

2. Сполука за п. 1, де R² - це H, F, R', OH чи OR'.

3. Сполука за п. 1 чи 2, де R² - це H чи F.

4. Сполука за п. 1, де R⁴ - це H, F, R', OH чи OR', чи R² і R⁴, узяті разом, утворюють 6-членне арильне кільце.

5. Сполука за п. 4, де R⁴ - це H чи F.

6. Сполука за п. 5, де, якщо R⁴ - це F, то R² - це H, і, якщо R² - це F, то R⁴ - це H.

7. Сполука за п. 5, де R² і R⁴ обидва є H.

8. Сполука за будь-яким із пп. 1-7, де R⁷ - це CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, CH₂CH₂F, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₂F чи CH₂CH₂CHF₂.

9. Сполука за п. 8, де R⁷ - це CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₃ чи CH₂CH₂CF₃.

10. Сполука за п. 9, де R⁷ - це CH₂CF₃.

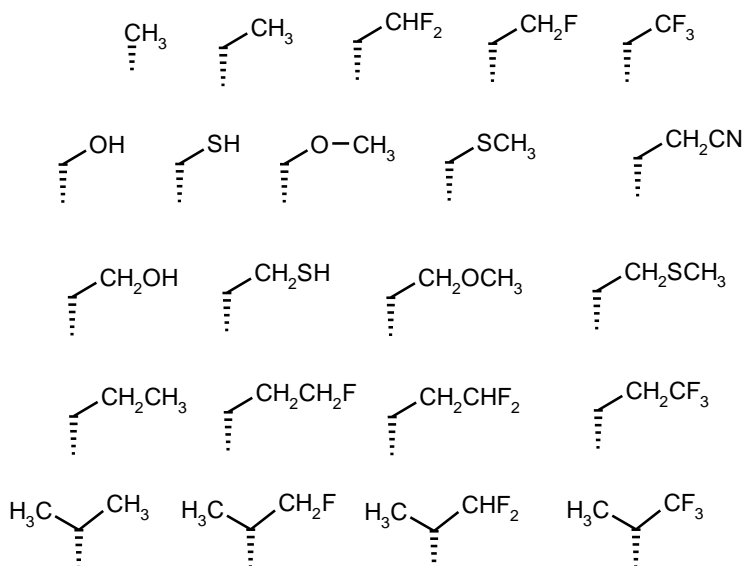
11. Сполука за будь-яким із пп. 1-10, де R" - це H чи CH₃.

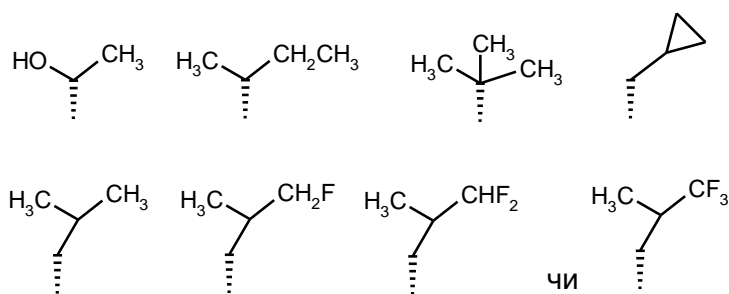
12. Сполука за п. 11, де R" - це H.

13. Сполука за будь-яким із пп. 1-12, де R¹⁴ - це H.

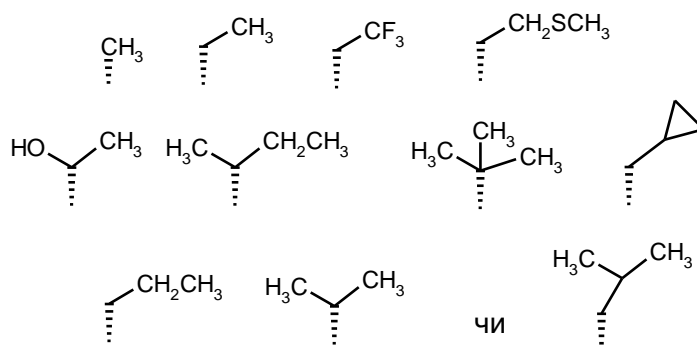
14. Сполука за будь-яким із пп. 1-12, де R¹⁵ - це H.

15. Сполука за будь-яким із пп. 1-14, де R⁶ і атом вуглецю, до якого він приєднаний, вибраний з



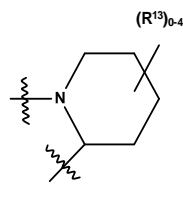
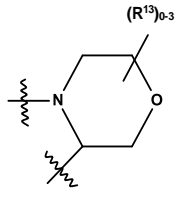
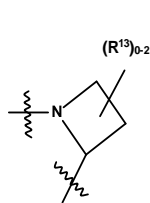
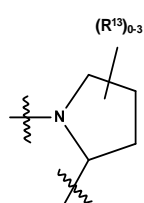
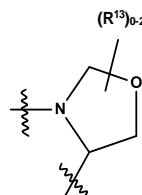
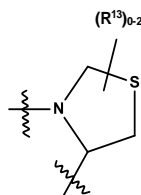
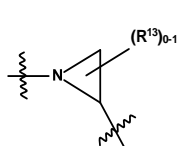
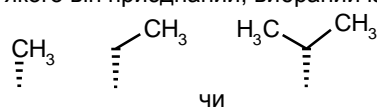


16. Сполука за п. 15, де R^6 і атом вуглецю, до якого він приєднаний, вибраний з

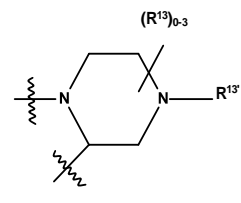


17. Сполука за п. 16, де R^6 і атом вуглецю, до якого він приєднаний, вибраний із

18. Сполука за будь-яким із пп. 1-17, де кільце А - це

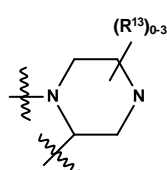
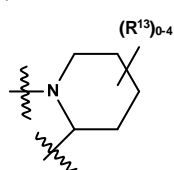
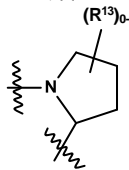


чи

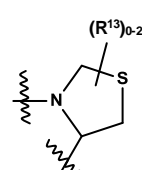


$R^{13'}$ - це Н чи R^{13} .

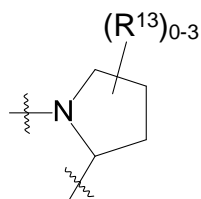
19. Сполука за п. 18, де кільце А - це



чи

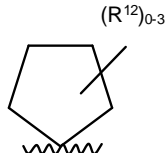
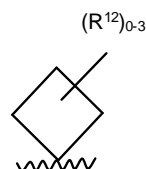
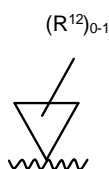


20. Сполука за п. 19, де кільце А - це

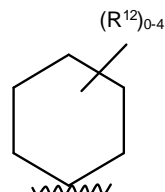


21. Сполука за п. 20, де R^{13} відсутній.

22. Сполука за п. 20, де кільце А заміщене одним варіантом R^{13} .

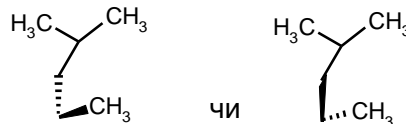
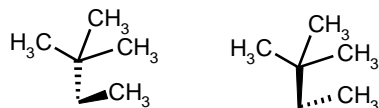
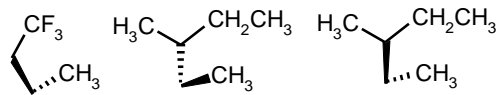
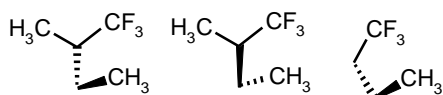
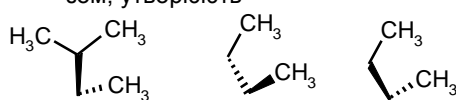
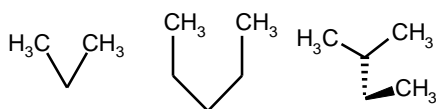


чи



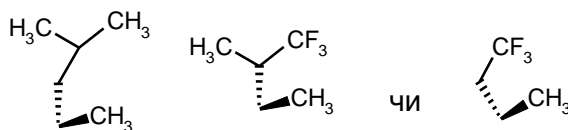
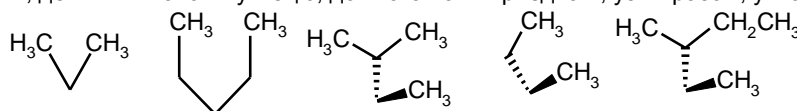
де один чи декілька атомів вуглецю в указаному кільці факультативно й незалежно замінені на N, O чи S.

27. Сполука за будь-яким із пп. 1-14, де R^8 і R^9 і атом вуглецю, до якого вони приєднані, узяті разом, утворюють



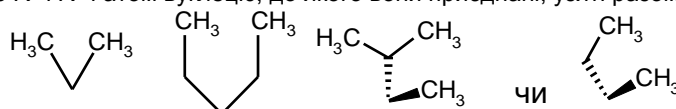
чи

28. Сполука за п. 27, де R^8 і R^9 і атом вуглецю, до якого вони приєднані, узяті разом, утворюють



чи

29. Сполука за п. 28, де R^8 і R^9 і атом вуглецю, до якого вони приєднані, узяті разом, утворюють



чи

30. Сполука за будь-яким із пп. 15-29, де X^{1A} - це CH чи CF.

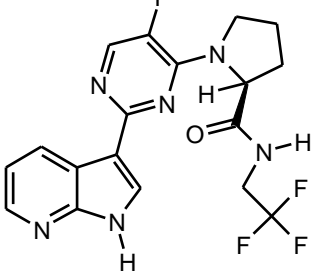
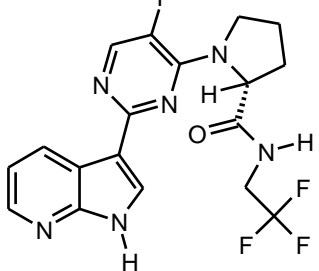
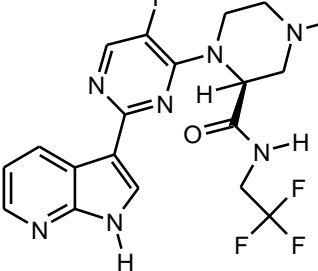
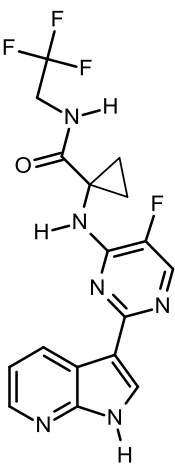
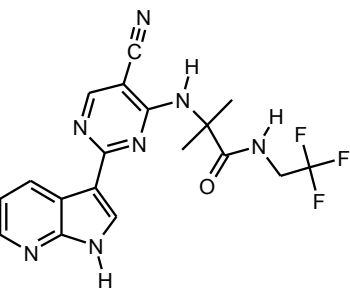
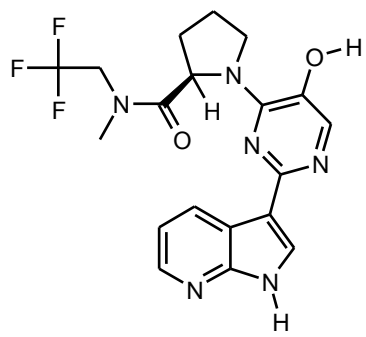
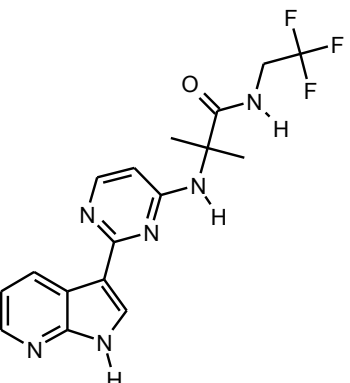
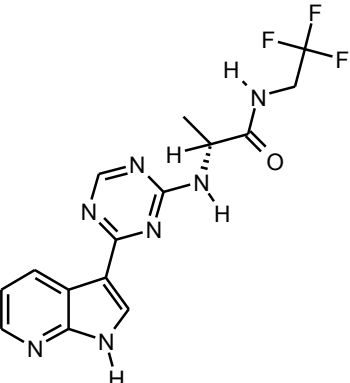
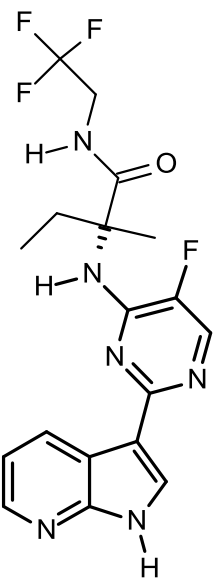
31. Сполука, що вибрана з

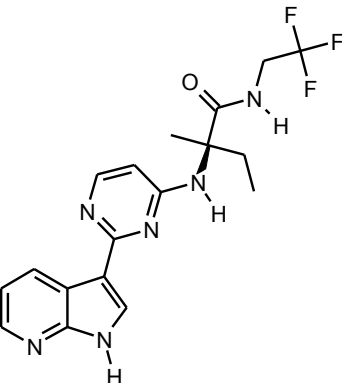
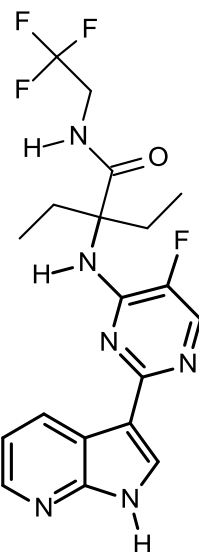
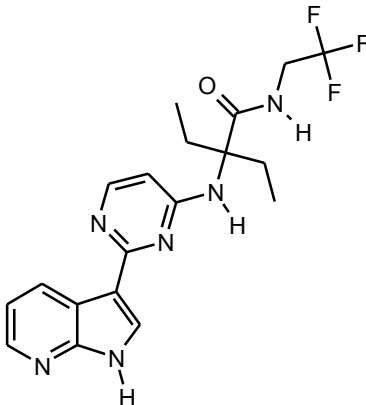
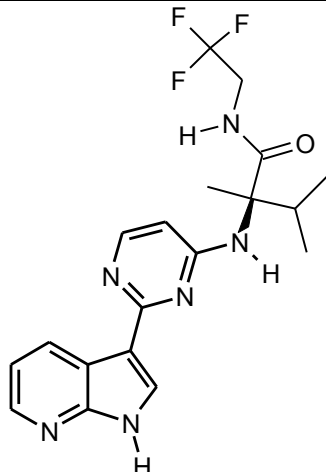
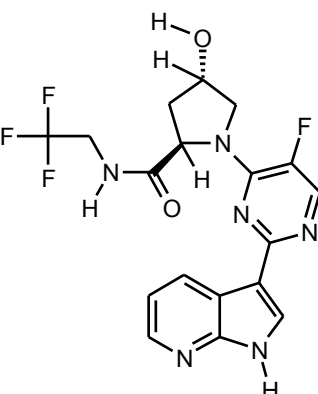
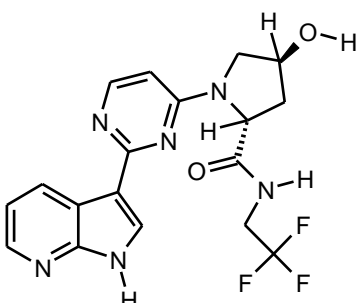
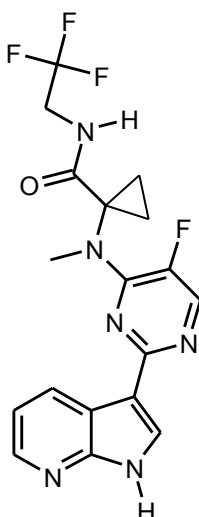
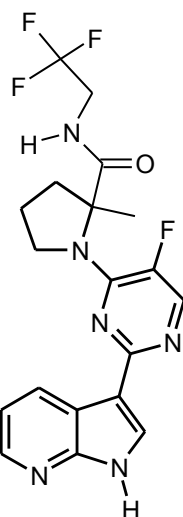
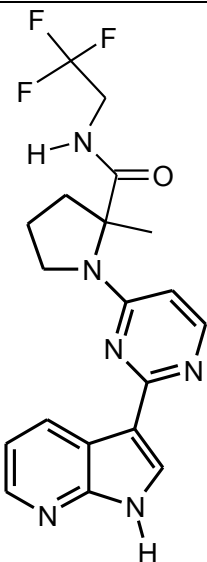
23. Сполука за п. 22, де R^{13} - це OH, CH₃, F, OR' чи NHR'.

24. Сполука за п. 23, де R' - це C₁₋₂алкіл чи C₂-алкеніл.

25. Сполука за п. 23, де R^{13} - це OH.

26. Сполука за будь-яким із пп. 1-14, де R^8 і R^9 і атом вуглецю, до якого вони приєднані, узяті разом, утворюють кільце, вибране з

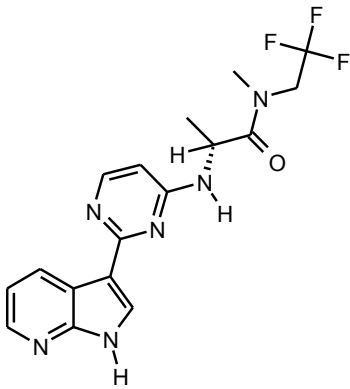
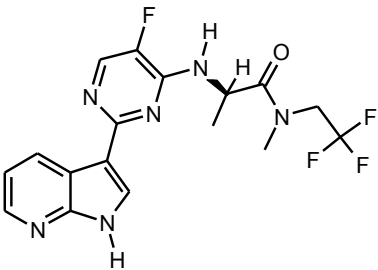
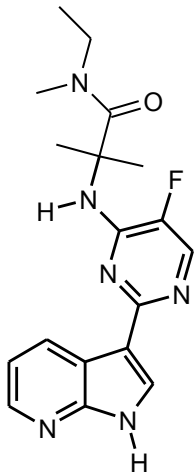
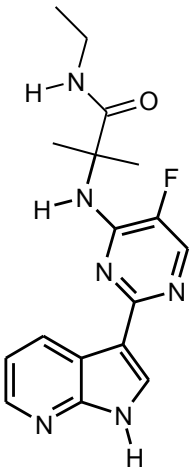
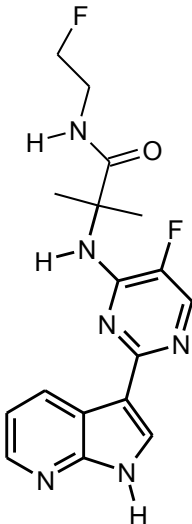
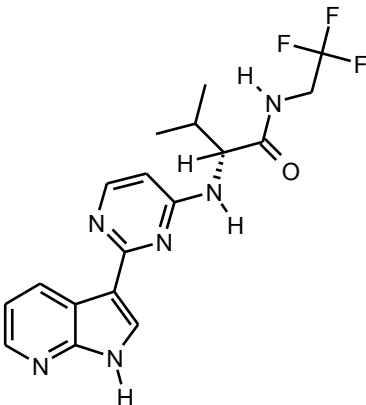
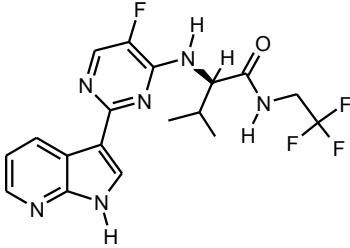
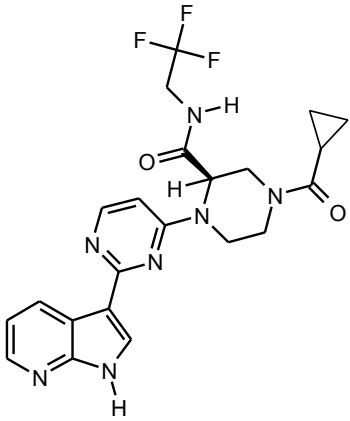
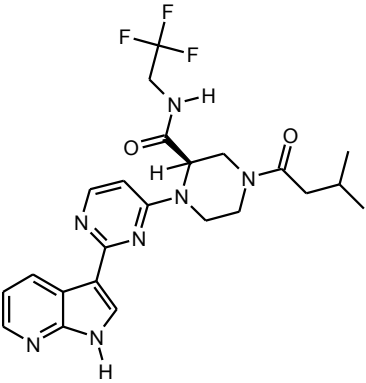
310	311	321
		
323	328	339
		
343	344	345
		

346	347	348
		
350	351	352
		
356	357	358
		

13

95940

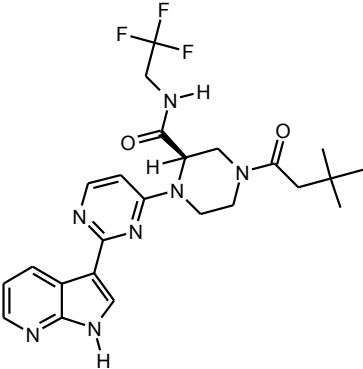
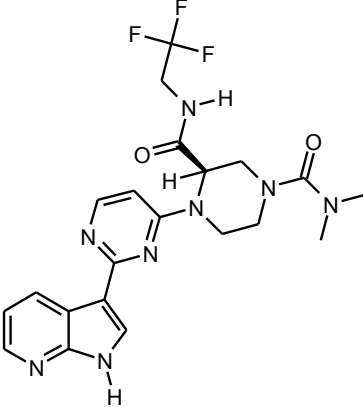
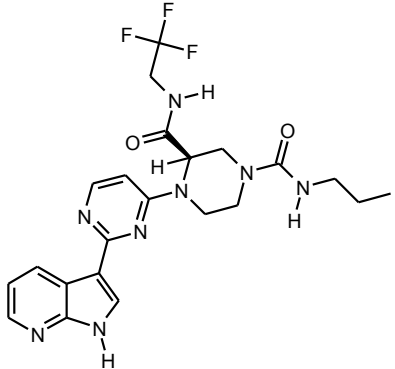
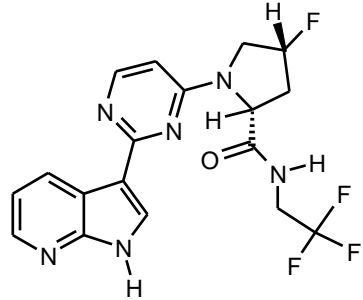
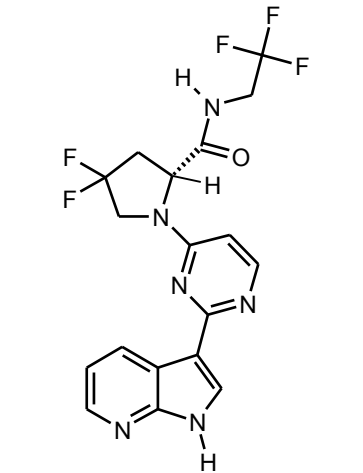
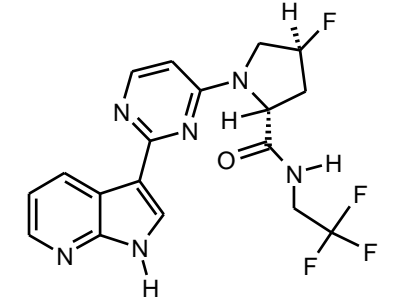
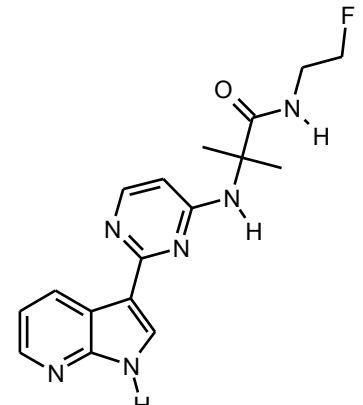
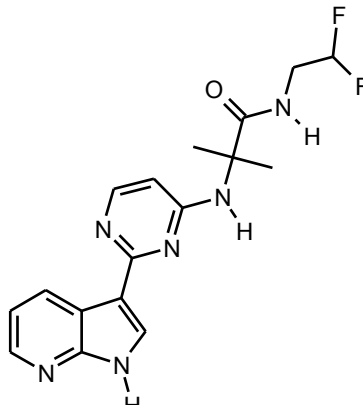
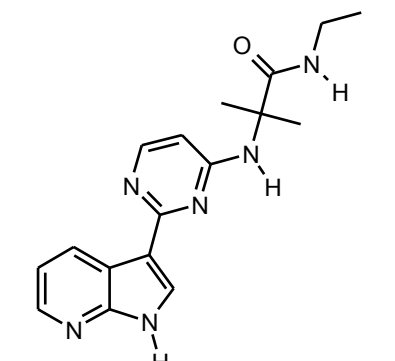
14

360	361	362
		
363	364	366
		
367	368	369
		

15

95940

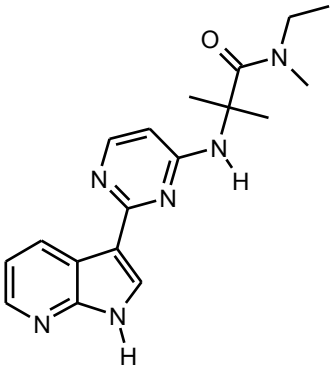
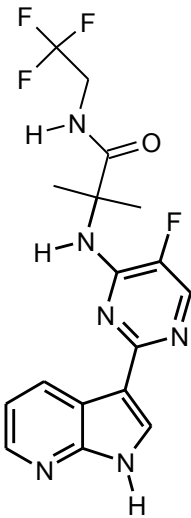
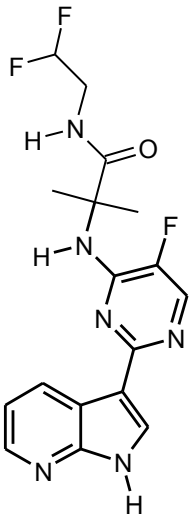
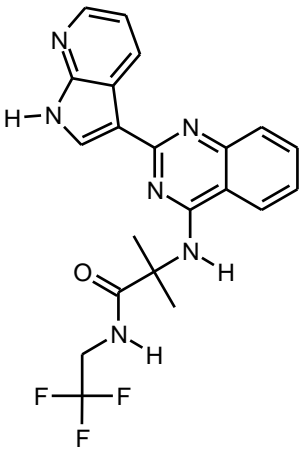
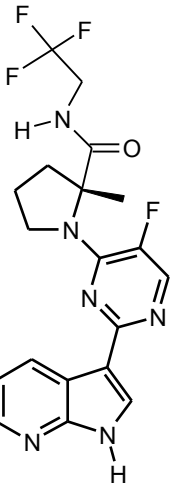
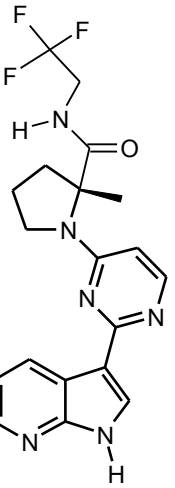
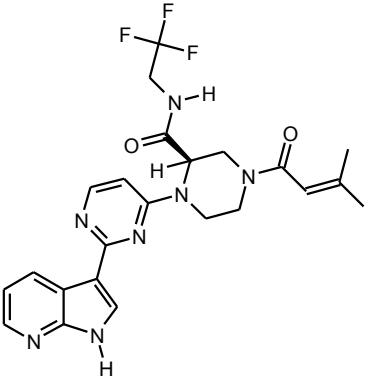
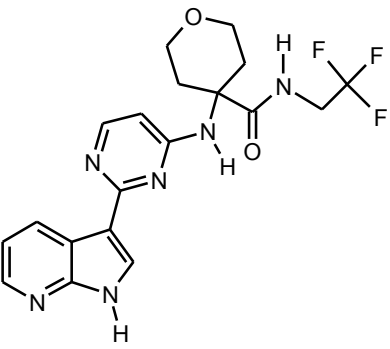
16

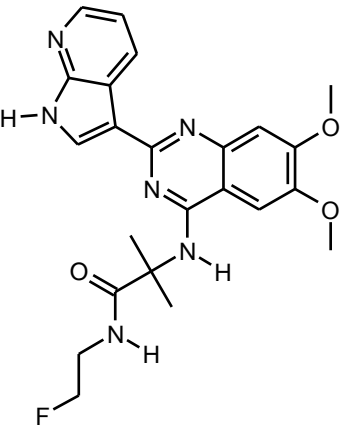
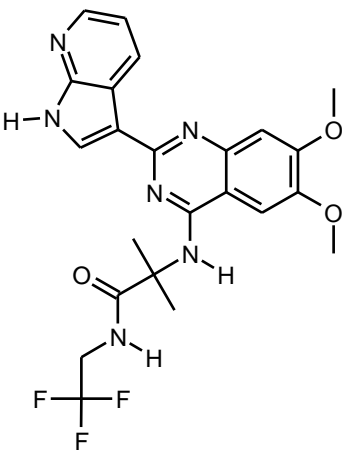
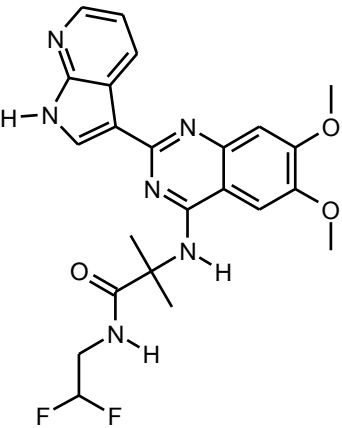
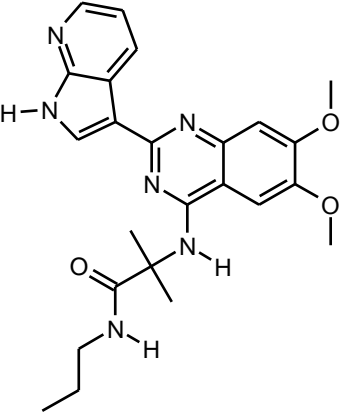
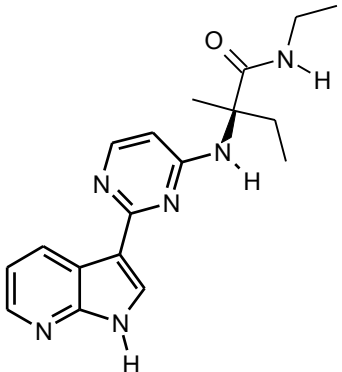
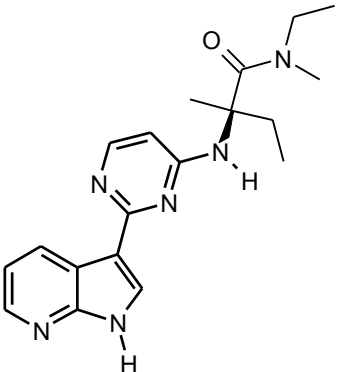
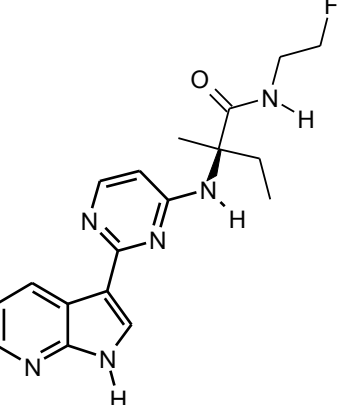
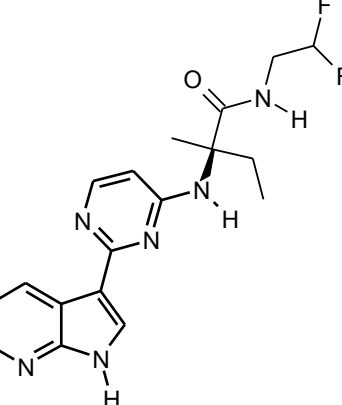
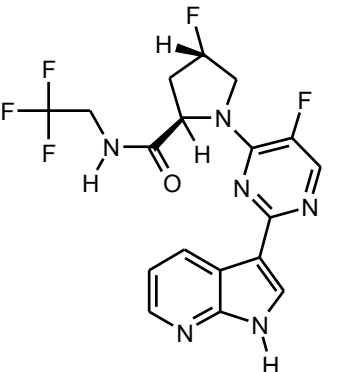
370	371	372
		
373	374	375
		
376	377	378
		

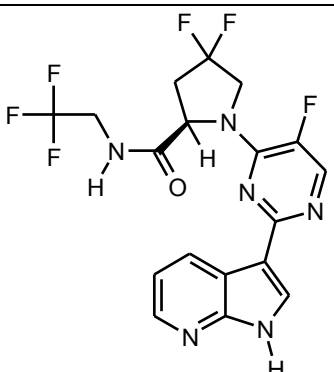
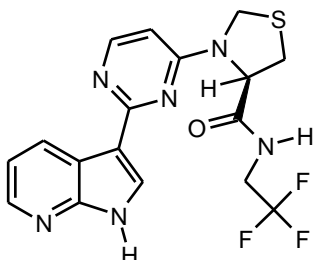
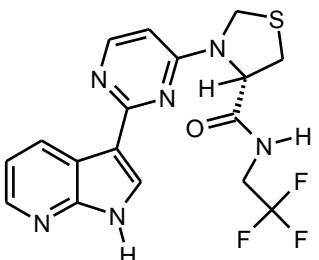
17

95940

18

379	380	381
		
382	383	384
		
385		387
		

388	389	390
		
391	392	393
		
394	395	396
		

397	404	405
		

32. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким із пп. 1-31 і фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант чи розчинник.

33. Композиція за п. 32, що додатково містить терапевтичний засіб, вибраний із хіміотерапевтичного чи антипрофілеративного засобу, протизапального засобу, імуномодуючого чи імуносупресивного засобу, нейротрофічного засобу, засобу для лікування кардіоваскулярної хвороби, засобу для лікування деструктивних кісткових розладів, засобу для лікування печінкових хвороб, антивірусного засобу, засобу для лікування хвороб крові, засобу для лікування діабету чи засобу для лікування розладів, пов'язаних з імунодефіцитом.

34. Спосіб пригнічення активності JAK-кінази в біологічному зразку, в якому здійснюють контактування вказаного біологічного зразка зі сполукою за будь-яким із пп. 1-31.

35. Спосіб пригнічення активності JAK-кінази в пацієнта, в якому здійснюють введення вказаному пацієнту сполуки за будь-яким із пп. 1-31.

36. Спосіб лікування чи полегшення тяжкості хвороби, що обумовлена розладом, вибраним із проліферативного розладу, серцевого розладу, нейродегенеративного розладу, аутоімунного розладу, стану, пов'язаного із трансплантацією органа, запальним розладом, чи імунологічно опосередкованого розладу в пацієнта, в якому здійснюють введення вказаному пацієнту сполуки за будь-яким із пп. 1-31.

37. Спосіб за п. 36, в якому здійснюють додаткову стадію введення вказаному пацієнту додаткового терапевтичного засобу, вибраного з хіміотерапевтичного чи антипрофілеративного засобу, протизапального засобу, імуномодуючого чи імуносупресивного засобу, нейротрофічного засобу, засобу для лікування кардіоваскулярної хвороби, засобу для лікування діабету чи засобу для лікування розладів, пов'язаних з імунодефіцитом, де вказаний додатковий терапевтичний засіб є придатним для лікування вказаної хвороби.

38. Спосіб за п. 36, де хвороба чи розлад - це алергія чи гіперчутливість I типу, астма, діабет, хвороба Альцгеймера, хвороба Хантінгтона, хвороба Паркінсона, слабоумство, опосередковане СНІДом, аміотрофічний латеральний склероз (ALS, хвороба Лу Гехріга), розсіяний склероз

(MS), шизофренія, кардіоміоцитна гіпертрофія, реперфузія/ішемія, інсульт, алопеція, відторгнення трансплантата, хвороба "трансплантат проти хазяїна", ревматоїдний артрит, щільні злоякісні утворення, гематологічні злоякісні утворення, лейкемія, лімфома й мієлопроліферативний розлад.

39. Спосіб за п. 38, в якому вказана хвороба чи розлад - це астма.

40. Спосіб за п. 38, в якому вказана хвороба чи розлад - це відторгнення трансплантата.

41. Спосіб за п. 38, в якому вказана хвороба чи розлад - це ревматоїдний артрит.

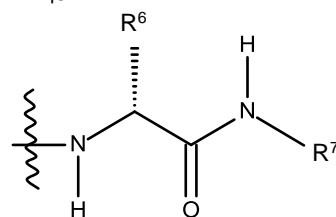
42. Сполука за будь-яким із пп. 1-30, де R^2 - це H чи F, R^4 - це H чи F, і R^7 - це CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 , $CH_2CH_2CH_2F$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CF_3$, $CH_2CH_2CH_2F$ чи $CH_2CH_2CHF_2$.

43. Сполука за будь-яким із пп. 1-30 чи 42, де R^2 - це H, і R^7 - це CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 чи CH_2CH_2F .

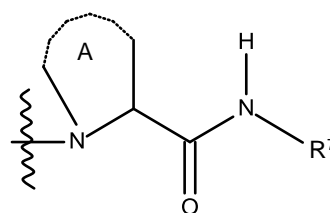
44. Сполука за будь-яким із пп. 1-30, 42 чи 43, де R^2 - це H, R^4 - це H, і R^7 - це CH_2CF_3 .

45. Сполука за будь-яким із пп. 1-30 чи 42-44, де R'' - це H чи CH_3 , і R^{14} - це H.

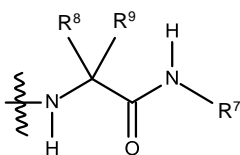
46. Сполука за будь-яким із пп. 1-17 чи 42-45, де R^{1A} - це



47. Сполука за будь-яким із пп. 1-14, 18-25 чи 42-45, де R^{1A} - це



48. Сполука за будь-яким із пп. 1-14, 26-30 чи 42-45, де R^{1A} - це



Область застосування винаходу

[0101] Даний винахід стосується сполук - інгібіторів кіназ Януса (JAK).

Даний винахід пропонує також фармацевтично прийнятні композиції, які містять сполуки за цим винаходом, і способи використання цих композицій у лікуванні різноманітних розладів.

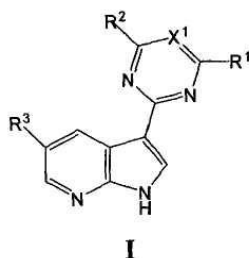
Передуючий рівень техніки

[0102] Кінази Януса (JAK-кінази) - це сімейство тирозинкіназ, що складається з JAK1, JAK2, JAK3 і TYK2. JAK-кінази відіграють головну роль у передачі сигналів цитокінів. Нижче вказані субстрати кіназ з родини JAK-кіназ включають такі протеїни, як перетворювач сигналів і активатор транскрипції (STAT). Сигнальну систему JAK/STAT звинувачують в опосередкуванні багатьох аномальних імунних реакцій, таких як алергії, астма, аутоімунні хвороби, такі як відторгнення трансплантату, ревматоїдний артрит, аміотрофічний латеральний склероз і розсіяний склероз, а також у щільних і гематологічних злоякісних патологіях, таких як лейкемії і лімфоми. JAK2 зв'язують також із мієлопроліферативними розладами, які включають справжню поліцитемію, есенціальну тромбоцитемію, хронічний ідіоматичний мієлофіброз, мієлоїдну метаплазію з мієлофіброзом, хронічну мієлоїдну лейкемію, хронічну мієломоноцитарну лейкемію, хронічну еозинофілну лейкемію, гіперіозинофільний синдром і системне мастоцитне захворювання.

[0103] Відповідно, відчувається гостра потреба в розробці інгібіторів протеїнкіназ. Зокрема, бажано створення сполук, які будуть корисними як інгібітори кіназ з родини кіназ Януса.

Короткий опис винаходу

[0104] Тепер уже встановлено, що сполуки за цим винаходом і їх фармацевтично прийнятні композиції є ефективними в якості інгібіторів протеїнкіназ, зокрема родини кіназ Януса. Ці сполуки мають загальну формулу I:



або фармацевтично прийнятну сіль цих сполук, у яких X^1 , R^1 , R^2 , R^3 є такими, як визначено далі.

[0105] Ці сполуки та їхні фармацевтично прийнятні композиції корисні для лікування або зниження тяжкості різноманітних розладів, що включають проліферативні розлади, хвороби серця, нейродегенеративні розлади, аутоімунні розлади, стани, пов'язані з трансплантацією органів, запальні хвороби чи імунологічно опосередковані хвороби в пацієнта.

[0106] Сполуки й композиції за винаходом корисні також для вивчення кіназ Януса в біологічних та патологічних явищах; вивчення шляхів передачі внутрішньоклітинних сигналів, опосередкованих такими кіназами, та для порівняльного оцінювання нових інгібіторів кіназ.

Детальний опис винаходу

Дефініції і загальна термінологія

[0107] Будуть застосовуватись наступні дефініції, якщо інші не будуть спеціально зазначені. Для цілей даного винаходу хімічні елементи ідентифікуються у відповідності до Періодичної системи елементів в версії CAS, підручнику з хімії та фізики, 75-те видання, 1994. Додатково, загальні принципи органічної хімії описано в підручнику "Органічна хімія", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 і "March's Advanced Organic Chemistry", 5-те видання, під редакцією Smith, M.B. s March, J., John Wiley & Sons, Нью-Йорк: 2001, весь зміст яких включено сюди за цим посиланням.

[0108] Як тут описано, сполуки за цим винаходом можуть факультативно бути заміщеними одним чи більше заміщень, такими як в загальному вигляді наведено вище, або як показано в прикладах конкретними класами, підкласами і видами цього винаходу. Вираз "факультативно заміщений" використовується взаємозамінно з виразом "заміщений чи незаміщений". Загалом, термін "заміщений" незалежно від того, чи передує йому термін "факультативно", стосується заміщення водневих радикалів в даній структурі радикалом вказаного заміщення. Якщо інше не зазначається, факультативно заміщена група може мати заміщення в кожній позиції, що заміщується, даної групи. Коли більш ніж одна позиція в будь-якій даній структурі заміщується більш ніж одним заміщенням, вибраним із зазначеної групи, це заміщення може бути або однаковим, або різним в кожній позиції.

[0109] Як тут описано, коли термін "факультативно заміщений" передує переліку, цей термін відноситься до всіх послідовно заміщених груп у цьому переліку. Якщо заміщуючий радикал чи структура не ідентифіковані чи визначені як "факультативно заміщені", заміщуючий радикал чи структура є таким, що не заміщується. Наприклад, якщо X - водень; факультативно заміщений C_{1-3}

алкілом чи фенілом; X може бути або факультативно заміщеним алкілом чи факультативно заміщеним фенілом. Також, якщо термін "факультативно заміщений" йде за переліком, цей термін також відноситься до всіх замісних груп у попередньому переліку, якщо не вказано інше. Наприклад: якщо X - галоген, C₁₋₃ алкіл чи феніл, де X факультативно заміщений J^x, тоді як C₁₋₃ алкіл, так і феніл може бути факультативно заміщений J^x. Як очевидно для фахівця у даній галузі, такі групи як H, галоген, NO₂, CN, NH₂, OH, чи OCF₃ включають не слід, оскільки вони не є замісними групами.

[0110] Комбінації заміщень, передбачувані цим винаходом, є переважно такими, які приводять до утворення стабільних чи хімічно прийнятних сполук. Термін "стабільний", як він тут використовується, стосується сполук, які суттєво не змінюються в умовах, що асоціюються з їх виробництвом, виявленням, а також з їх регенерацією, очисткою і застосуванням для реалізації однієї чи більше цілей, зазначених в цьому описі. В певних втіленнях цього винаходу стабільна сполука чи хімічно прийнятна сполука це така, яка не змінюється суттєво при зберіганні при температурі 40° C чи нижче, у відсутності вологи чи інших хімічно агресивних умов щонайменше впродовж тижня.

[0111] Термін "аліфатичний" чи "аліфатична група", як він тут використовується, означає лінійний ланцюжок (тобто нерозгалужений) або розгалужений, заміщений чи незаміщений вуглеводневий ланцюжок, що є повністю насиченим або містить одну чи більше одиниць ненасиченості. Якщо інше не зазначається, аліфатичні групи містять від 1 до 20 аліфатичних атомів вуглецю. В певних втіленнях цього винаходу аліфатичні групи містять від 1 до 10 аліфатичних атомів вуглецю. В інших втіленнях аліфатичні групи містять від 1 до 8 аліфатичних атомів вуглецю. В ще інших втіленнях аліфатичні групи містять від 1 до 6, і ще в інших втіленнях - від 1 до 4 аліфатичних атомів вуглецю. Прийнятні аліфатичні групи включають, не обмежуючись ними, лінійний чи розгалужений, заміщений чи незаміщений алкіл, алкеніл чи алкініл. Інші приклади аліфатичних груп включають метил, етил, пропіл, бутіл, ізопропіл, ізобутіл, вініл і сек-бутіл.

[0112] Термін "циклоаліфатичний" (або "карбоцикл" чи "циклоалкіл") відноситься до вуглеводню, що є повністю насиченим або містить одну чи більше одиниць ненасиченості, але який не є ароматичним, який має єдину точку прикріплення до решти молекули, в якій будь-яке індивідуальне кільце у вказаній біциклічній кільцевій системі має від 3 до 7 членів. Якщо не вказано інше, термін "циклоаліфатичний" стосується моноциклічного вуглеводню C₃-C₈ або біциклічного вуглеводню C₈-C₁₂. Придатні циклоаліфатичні групи включають, але не обмежуються ними, циклоалкіл, циклоалкеніл і циклоалкініл. Інші приклади аліфатичних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогептил і циклогептеніл.

[0113] Термін "гетероцикл", "гетероцикліл" чи "гетероциклічний", як він тут використовується, означає моноциклічну, біциклічну або трициклічну

кільцеву систему, в якій один чи більше кільцевих членів є незалежно вибраним гетероатомом і яка є повністю насиченою або містить одну чи більше одиниць ненасиченості, але яка не є ароматичною, яка має єдину точку прикріплення до решти молекули. В певних втіленнях цього винаходу "гетероцикл", "гетероцикліл", чи "гетероциклічна" група мають від трьох до чотирнадцяти кільцевих членів, в яких один чи більше кільцевих членів є гетероатомом, незалежно вибраним з кисню, сірки, азоту чи фосфору, і кожне кільце в системі містить від 3 до 7 кільцевих членів.

[0114] Приклади гетероциклічних кілець включають, але не обмежуються ними, такі моноцикли: 2-тетрагідрофураніл, 3-тетрагідрофураніл, 2-тетрагідротіофеніл, 3-тетрагідротіофеніл, 2-морфоліно, 3-морфоліно, 4-морфоліно, 2-тіоморфоліно, 3-тіоморфоліно, 4-тіоморфоліно, 1-піролідиніл, 2-піролідиніл, 3-піролідиніл, 1-тетрагідропіперазиніл, 2-тетрагідропіперазиніл, 3-тетрагідропіперазиніл, 1-піперидиніл, 2-піперидиніл, 3-піперидиніл, 1-піразолініл, 3-піразолініл, 4-піразолініл, 5-піразолініл, 1-піперидиніл, 2-піперидиніл, 3-піперидиніл, 4-піперидиніл, 2-тіазолідиніл, 3-тіазолідиніл, 4-тіазолідиніл, 1-імідазолідиніл, 2-імідазолідиніл, 4-імідазолідиніл, 5-імідазолідиніл; і такі біцикли: 3-1H-бензимидазол-2-он, 3-(1-алкіл)-бензимидазол-2-он, індолініл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, бензотіолан, бензодитіан і 1,3-дигідроімідазо-2-он.

[0115] Термін "гетероатом" означає один чи більше атомів кисню, сірки, азоту, фосфору чи кремнію, включаючи будь-яку окислену форму азоту, сірки, фосфору чи кремнію; кватернізовану форму будь-якого основного азоту чи заміщеного азоту гетероциклічного кільця, наприклад N (як в 3,4-дигідро-2H-піролілі), NH (як в піролідинілі) або NR⁺ (як в N-заміщеному піролідинілі).

[0116] Термін "ненасичений", як він тут використовується, означає, що дана структура має одну чи більше одиниць ненасиченості.

[0117] Термін "арил", використовуваний окремо або як частина більшої назви, такої як "аралкіл", "аралкокси" чи "арилоксиалкіл", стосується моноциклічних, біциклічних чи трициклічних кільцевих систем, що мають загалом від 6 до 14 кільцевих членів, в яких щонайменше одне кільце в системі є ароматичним і в яких кожне кільце в системі містить від 3 до 7 кільцевих членів, і яка має єдину точку прикріплення до решти молекули. Термін "арил" може використовуватись нарівні з терміном "арильне кільце". Приклади арильних кілець включають феніл, нафтил і антрацен.

[0118] Термін "гетероарил", використовуваний окремо або як частина більшої назви, такої як "гетероаралкіл" чи "гетероарилалкокси", стосується моноциклічних, біциклічних чи трициклічних кільцевих систем, що мають загалом від 5 до 14 кільцевих членів, в яких щонайменше одне кільце в системі є ароматичним, щонайменше одне кільце в системі містить один чи більше гетероатомів, де кожне кільце в системі містить від 3 до 7 кільцевих членів і має єдину точку кріплення до решти молекули. Термін "гетероарил" може використовувати

тись нарівні з терміном "гетероарильне кільце" чи "гетероароматичне кільце".

[0119] Подальші приклади гетероарильних кілець включають такі моноцикли: 2-фураніл, 3-фураніл, N-імідазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл, 5-імідазоліл, 3-ізоксазоліл, 4-ізоксазоліл, 5-ізоксазоліл, 2-оксазоліл, 4-оксазоліл, 5-оксазоліл, N-піроліл, 2-піроліл, 3-піроліл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 5-піримідиніл, піридазиніл (наприклад, 3-піридазиніл), 2-тіазоліл, 4-тіазоліл, 5-тіазоліл, тетразоліл (наприклад, 5-тетразоліл), триазоліл (наприклад, 2-триазоліл і 5-триазоліл), 2-тієніл, 3-тієніл, піразоліл (наприклад, 2-піразоліл), ізотіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, піразиніл, 1,3,5-триазиніл, і такі біцикли: бензимидазоліл, бензофурил, бензотіофеніл, індоліл (наприклад, 2-індоліл), пуриніл, хінолініл (наприклад, 2-хінолініл, 3-хінолініл, 4-хінолініл), і ізохінолініл (наприклад, 1-ізохінолініл, 3-ізохінолініл чи 4-ізохінолініл).

[0120] В деяких втіленнях арильна (включаючи аралкіл, аралкокси и т.п.) або гетероарильна (включаючи гетероаралкіл, гетероариларалкокси и т.п.) група містить одне чи більше заміщень. Прийнятні заміщення на ненасиченому атомі вуглецю арильної чи гетероарильної групи вибираються з визначень R^2 і R^4 , як указано нижче. Інші придатні замісники включають галоген; $-R^\circ$; $-OR^\circ$; $-SR^\circ$; 1,2-метилендиокси, 1,2-етилендиокси, феніл (Ph), факультативно заміщений R° ; $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$, факультативно заміщений R° ; $-CH=CH(Ph)$, факультативно заміщений R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ C(O)R^\circ$; $-NR^\circ C(S)R^\circ$; $-NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ C(S)N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ CO_2R^\circ$; $-NR^\circ NR^\circ C(O)R^\circ$; $-NR^\circ NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ NR^\circ CO_2R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-CO_2R^\circ$; $-C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-C(O)N(R^\circ)_2$; $-C(S)N(R^\circ)_2$; $-OC(O)N(R^\circ)_2$; $-OC(O)R^\circ$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-S(O)_2R^\circ$; $-S(O)_3R^\circ$; $S(O)_2N(R^\circ)_2$; $-S(O)R^\circ$; $-NR^\circ SO_2N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ SO_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(=NH)-N(R^\circ)_2$ або $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^\circ$, в яких кожний незалежний варіант R° вибирається з водню, факультативно заміщеного аліфатичного C_{1-6} , незаміщеного 5-6-членного гетероарильного чи гетероциклічного кільця, фенілу, $-O(Ph)$ чи $-CH_2(Ph)$ або два незалежні варіанти R° , на одному і тому ж заміщенні чи різних заміщеннях, беруться разом з атомом (атомами), з яким (якими) зв'язана кожна група R° , щоб утворити 5-8-членне гетероциклічне, арильне чи гетероарильне кільце або 3-8-членне циклоальکیلне кільце, де вказані гетероарильне чи гетероциклічне кільце мають 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню чи сірки. Факультативних замісників на аліфатичній групі R° вибирають із NH_2 , NH (аліфатична група C_{1-4}), N (аліфатична група C_{1-4})₂, галогену, аліфатичної групи C_{1-4} , OH , O (аліфатична група C_{1-4}), NO_2 , CN , CO_2H , CO_2 (аліфатична група C_{1-4}), O (галоаліфатична група C_{1-4}) чи галоаліфатичної групи C_{1-4} , де кожна з вищевказаних аліфатичних груп C_{1-4} R° є незаміщеною.

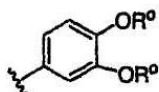
[0121] У деяких втіленнях аліфатична чи галоаліфатична група або неароматичне гетероциклічне

не кільце можуть містити один або більше замісників. Прийнятні заміщення на насиченому атомі вуглецю аліфатичної чи гетероаліфатичної групи або неароматичного гетероциклічного кільця вибирають з тих, які перелічені вище для ненасиченого атому вуглецю арильної чи гетероарильної групи, і додатково включають наступні: $=O$, $=S$, $=NNHR^\circ$, $=NN(R^\circ)_2$, $=NNHC(O)R^\circ$, $=NNHCO_2$ (алкіл), $=NNHSO_2$ (алкіл) чи NR° , де кожний R° незалежно вибирають з водню чи факультативно заміщеною аліфатичної групи C_{1-6} . Факультативні замісники на аліфатичній групі R° вибирають з NH_2 , NH (аліфатична група C_{1-4}), N (аліфатична група C_{1-4})₂, галогену, аліфатичної групи C_{1-4} , OH , O (аліфатична група C_{1-4}), NO_2 , CN , CO_2H , CO_2 (аліфатична група C_{1-4}), O (галоаліфатична група C_{1-4}), чи гало (аліфатична група C_{1-4}), де кожна з вищевказаних аліфатичних груп C_{1-4} R° є незаміщеною.

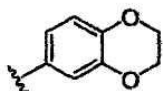
[0122] У деяких втіленнях факультативні заміщення на атомі азоту неароматичного гетероциклічного кільця загалом вибирають з $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ або $-NR^+SO_2R^+$, де R^+ - це водень, факультативно заміщена аліфатична група C_{1-6} , факультативно заміщений феніл, факультативно заміщений $-O(Ph)$, факультативно заміщений $-CH_2(Ph)$, факультативно заміщений $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$; факультативно заміщений $-CY=CH(Ph)$; чи незаміщене 5-6-членне гетероарильне чи гетероциклічне кільце, що має від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з кисню, азоту чи сірки, або два незалежних варіанти R^+ на одному і тому ж чи на різних заміщеннях, взяті разом з атомом (атомами), з яким (якими) зв'язана кожна група R° , утворюють факультативно заміщене 5-8-членне гетероциклічне, арильне чи гетероарильне кільце чи 3-8 членне циклоалکیلне кільце, де вказане гетероарильне або гетероциклічне кільце має від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, кисню чи сірки. Факультативні замісники на аліфатичній групі чи фенольному кільці R^+ вибирають з $-NH_2$, $-NH$ (аліфатична група C_{1-4}), $-N$ (аліфатична група C_{1-4})₂, галогену, аліфатичної групи C_{1-4} , $-OH$, $-O$ (аліфатична група C_{1-4}), $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2$ (аліфатична група C_{1-4}), $-O$ (галоаліфатична група C_{1-4}) або гало(аліфатична група C_{1-4}), де кожна з вищевказаних аліфатичних груп C_{1-4} R^+ є незаміщеною.

[0123] Як детально описувалось вище, в певних втіленнях цього винаходу два незалежних варіанти R° (чи R^+ або будь-яка інша змінна величина, подібно визначена в цьому описі) беруться разом з атомом (атомами), з яким (якими) вони зв'язані, щоб утворити факультативно заміщене 5-8-членне гетероциклічне, арильне чи гетероарильне кільце або 3-8 членне циклоалکیلне кільце. Типові кільця, що утворюються, коли два незалежних варіанти R° (чи R^+ або будь-яка інша змінна величина, подібно визначена в цьому описі) беруться разом з атомом (атомами), з яким (якими) зв'язана кожна така змінна величина, включають але не обмежуються наступним: а) два незалежних варіанти R° (чи R^+ або будь-яка інша змінна

величина, подібно визначена в цьому описі), які зв'язані з одним і тим самим атомом і беруться разом з цим атомом щоб утворити кільце, наприклад $N(R^\circ)_2$, де обидва варіанти R° беруться разом з атомом азоту, щоб утворити групу піперидин-1-іл, піперазин-1-іл чи морфолін-4-іл; і б) два незалежних варіанти R° (чи R^+ або будь-яка інша змінна величина, подібно визначена в цьому описі), які зв'язані з різними атомами й беруться разом з обома цими атомами, щоб утворити кільце, наприклад таке, у якому фенольна група заміщена двома варіантами OR°



ці два варіанти R° беруться разом з атомами кисню, з якими вони зв'язані, щоб утворити злисте 6-членне кільце, яке містить кисень:

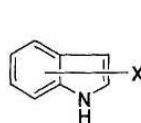


Має бути очевидним, що багато різновидів інших кілець можна утворити, коли два незалежних варіанти R° (чи R^+ або будь-яка інша змінна величина, подібно визначена в цьому описі), беруться разом з атомом (атомами), з яким (якими) зв'язана кожна така змінна величина, і що наведені вище приклади не обмежують всіх можливостей цього винаходу.

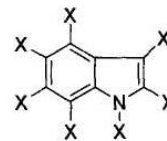
[0124] В певних втіленнях алкільний чи аліфатичний ланцюжок може бути факультативно перерваний іншим атомом чи групою. Це означає, що метиленова одиниця алкільного чи аліфатичного ланцюжка факультативно заміщується вказаним іншим атомом чи групою. Приклади таких атомів чи груп включають, але не обмежуються ними, $-NR-$, $-O-$, $-S-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)CO-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(=N-CN)-$, $-NRCO-$, $-NRC(O)O-$, $-SO_2NR-$, $-NRSO_2-$, $-NRC(O)NR-$, $-OC(O)NR-$, $-NRSO_2NR-$, $-SO-$, або $-SO_2-$, де R такий, як визначено вище. Якщо не вказано інше, факультативні заміщення створюють стабільну сполуку. Факультативні переривання можуть мати місце в межах ланцюжка й на кінці ланцюжка; тобто на точці кріплення і/або також на термінальному кінці. Два факультативні заміщення можуть бути один поряд із одним в межах ланцюжка, якщо це дає хімічно стабільну сполуку. Якщо не вказано інше, якщо заміщення чи переривання має місце на термінальному кінці, заміщуючий атом зв'язаний з H на термінальному кінці. Наприклад, якщо $-CH_2CH_2CH_3$ був факультативно перерваний $-O-$, результуючою сполукою може бути $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$ або $-CH_2CH_2OH$.

[0125] Як тут описано, зображений зв'язок від замісника до центра одного кільця багатокільцевої системи (як показано нижче), являє собою заміщення замісника в будь-якій замісній позиції в будь-якому з кілець вказаної багатокільцевої системи. Наприклад, Фігура а представляє можливе

заміщення в будь-якій позиції, що показана на Фігурі b.



Фігура а



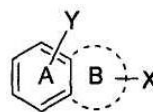
Фігура b

[0126] Це також відноситься до багатокільцевих систем, злитих із факультативними кільцевими системами (які будуть представлені пунктирними лініями). Наприклад, на Фігурі c, X є факультативним замісником як для кільця A, так і для кільця B.



Фігура c

[0127] Однак, якщо із двох кілець багатокільцевої системи кожне має різних замісників, зображених із центру кожного кільця, то, якщо не вказано інше, кожний замісник представляє заміщення на тому кільці, до якого він прикріплений. Наприклад, на Фігурі d, Y є факультативним замісником тільки для кільця A, а X є факультативним замісником тільки для кільця B.



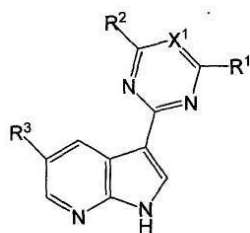
Фігура d

[0128] Якщо не сказано інше, передбачається, що показані тут структури включають усі ізомерні (наприклад, енантіомерні, диастереомерні та геометричні (чи конформаційні)) форми структур; наприклад, R і S конфігурації для кожного асиметричного центра, (Z) і (E) ізомери з подвійним зв'язком, і (Z) і (E) конформаційні ізомери. Таким чином, одиничні стереометричні ізомери, так саме як енантіомерні, диастереомерні і геометричні (чи конформаційні) суміші наведених сполук, входять до обсягу винаходу.

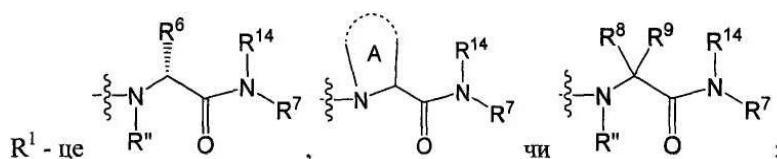
[0129] Якщо не сказано інше, усі таутомерні форми сполук за винаходом входять до обсягу винаходу. Крім того, якщо не сказано інше, передбачається, що показані тут структури включають сполуки, які відрізняються тільки наявністю одного чи більше атомів ізоотопів. Наприклад, сполуки, що мають представлену тут структуру, за винятком того, що водень замінений дейтерієм або тритієм, або вуглець - ізоотопами ^{13}C чи ^{14}C , також входять до обсягу даного винаходу. Такі сполуки корисні, наприклад, як аналітичні прилади чи інструменти в біологічних дослідженнях.

Опис сполук за винаходом

[0130] Даний винахід стосується сполук, що мають формулу I:

**I**

чи їхніх фармацевтично прийнятних солей, де
 R^3 - це H, Cl чи F;
 X^1 - це N чи CR^4 ;
 R^2 - це H, F, R' , OH, OR' , COR' , $COOH$, $COOR'$, $CONH_2$, $CONHR'$, $CON(R')_2$ чи CN;



R'' - це H чи аліфатична система C_{1-2} , факультативно заміщена 1-3 варіантами R^{11} ;

кожен R^{11} незалежно вибраний із галогену, OCH_3 , OH, SH, NO_2 , NH_2 , SCH_3 , NCH_3 , CN, $CON(R^{15})_2$ чи незаміщеної аліфатичної системи C_{1-2} , або дві R^{11} групи, разом із вуглецем, до якого вони приєднані, створюють циклопропільне кільце чи $C=O$;

R^6 - це аліфатична група C_{1-4} , факультативно заміщена 1-5 варіантами R^{12} ;

кожен R^{12} незалежно вибраний із галогену, OCH_3 , OH, NO_2 , NH_2 , SH, SCH_3 , NCH_3 , CN чи незаміщеної системи C_{1-2} , чи дві R^{12} групи, разом із вуглецем, до якого вони приєднані, створюють циклопропільне кільце;

Кільце A - це 4-8 членне насичене кільце, що містить азот, що також містить до двох додаткових гетероатомів, які вибрані з N, O або S, і факультативно заміщене 1-4 варіантами R^{13} ;

кожен R^{13} незалежно вибраний із галогену, R' , NH_2 , NHR' , $N(R')_2$, SH, SR' , OH, OR' , NO_2 , CN, CF_3 , $COOR'$, $COOH$, COR' , $OC(O)H$, $OC(O)R'$, $CONH_2$, $CONHR'$, $CON(R')_2$, $NHC(O)R'$ чи $NR'C(O)R'$; чи будь-які дві R^{13} групи, на одному заміснику чи на різних замісниках, разом з атомом (атомами), з яким кожна R^{13} група зв'язана, створюють 3-7 членне насичене, ненасичене чи частково насичене карбоциклічне чи гетероциклічне кільце, факультативно заміщене 1-3 варіантами R^5 ;

R - це аліфатична група C_{1-4} , факультативно заміщена 1-5 варіантами R ;

R^5 - це C_{1-2} алкіл; чи

R^8 та R^9 , узяті разом, утворюють 3-7 членне карбоциклічне чи гетероциклічне кільце, факультативно заміщене 1-5 варіантами R^{12} ;

R^{14} - це H чи незаміщений C_{1-2} алкіл;

R^{15} - це H чи незаміщений C_{1-2} алкіл; і

R^7 - це аліфатична система C_{2-3} чи циклоаліфатична система, факультативно заміщена до 6 варіантами F.

R^4 - це H, F, R' , OH, OR' , COR' , $COOH$, $COOR'$, $CONH_2$, $CONHR'$, $CON(R')_2$ чи CN;

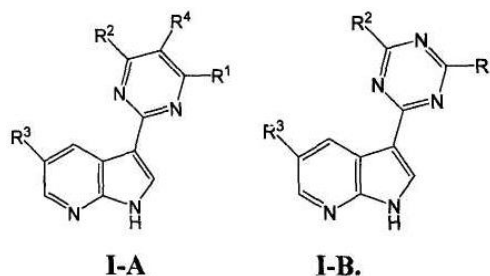
або R і R^4 , узяті разом, утворюють 5-7 членне арильне чи гетероарильне кільце, факультативно заміщене 1-4 варіантами R^{10} ;

R' - це аліфатична система C_{1-3} , факультативно заміщена 1-4 варіантами R^5 ; кожен R^5 незалежно вибраний із галогену, CF_3 , OCH_3 , OH, SH, NO_2 , NH_2 , SCH_3 , NCH_3 ,

CN чи незаміщеної аліфатичної системи C_{1-2} , чи дві R^5 групи, разом із вуглецем, до якого вони приєднані, створюють циклопропільне кільце чи $C=O$;

кожен R^{10} незалежно вибраний із галогену, OCH_3 , OH, NO_2 , NH_2 , SH, SCH_3 , NCH_3 , CN чи незаміщеної системи C_{1-2} ;

[0131] В іншому втіленні сполука за винаходом має одну з формул 1-A чи I-B:



[0132] В одному із втілень R^3 - це H чи Cl. Ще в одному втіленні R^3 - це Cl.

Ще в одному втіленні R^3 - це H.

[0133] В одному із втілень R^2 - це H, F, R' , OH чи OR' . Ще в одному втіленні R^2 - це H чи F.

[0134] В одному із втілень сполука має формулу 1-A і R^4 - це H, F, R' , OH чи OR' . В іншому втіленні R^4 - це H чи F. Ще в одному втіленні R^4 - це F і R^2 - це H. В іншому втіленні R^2 - це F і R^4 - це H. В іншому втіленні R^2 і R^4 - це H. Ще в іншому втіленні R^3 - це Cl. В альтернативному втіленні R^3 - це H.

[0135] В іншому втіленні сполука має формулу 1-A і R^2 і R^4 , узяті разом, утворюють 6-членне арильне кільце. Ще в одному втіленні R^3 - це Cl. В альтернативному втіленні R^3 - це H.

[0136] В іншому втіленні R^7 - це CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 , CH_2CH_2F , $CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CF_3$, $CH_2CH_2CH_2F$ або $CH_2CH_2CHF_2$. Ще в іншому втіленні R^7 - це CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , $CH_2CH_2CH_3$ чи $CH_2CH_2CF_3$. Ще в одному втіленні R^7 - це CH_2CF_3 .

[0137] В іншому втіленні R'' - це H чи CH_3 . Ще в іншому втіленні R'' - це H.

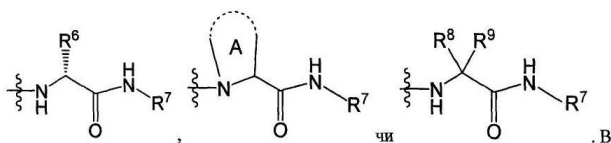
[0138] В іншому втіленні R^{14} - це H. Ще в іншому втіленні R^{15} , якщо присутній, - це H. В іншому втіленні R відсутній.

[0139] В іншому втіленні винахід пропонує сполуку, що має формулу II:



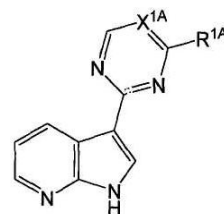
II

де X^{1A} - це N, CH чи CF і R^{1A} - це



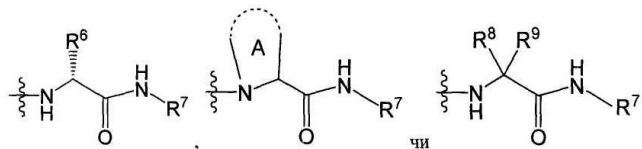
іншому втіленні R^7 is CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ чи $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$. Ще в іншому втіленні R^7 - це CH_2CF_3 .

[0140] В іншому втіленні винахід пропонує сполуку, що має формулу III:



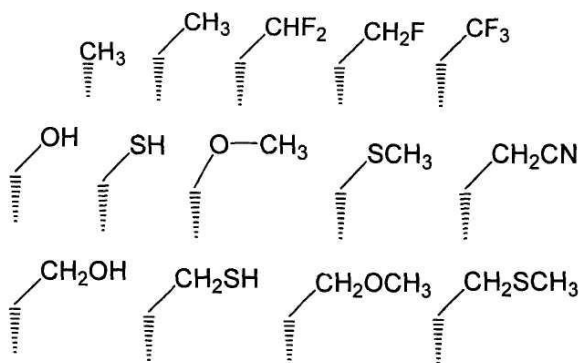
III

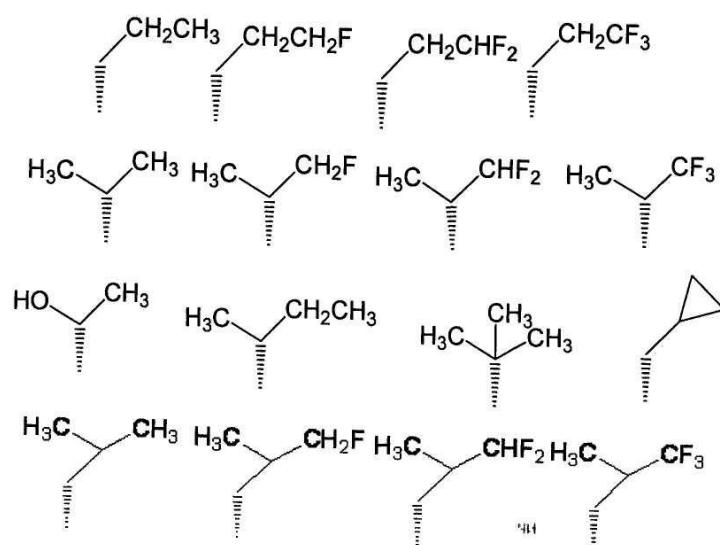
де X^{1A} - це N, CH чи CF і R^{1A} - це



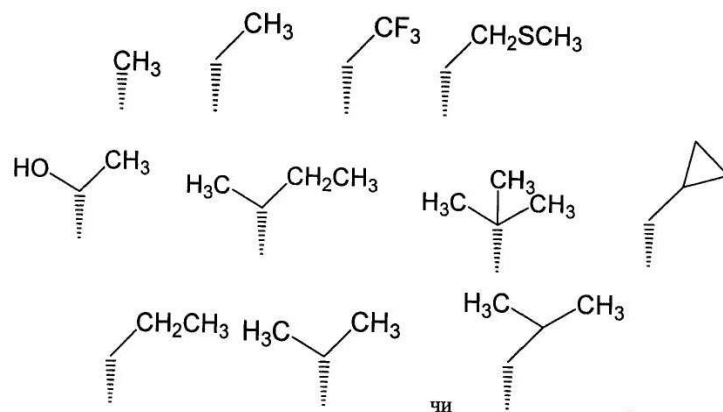
У подальшому втіленні R^7 - це CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ чи $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$. Ще в одному втіленні R^7 - це CH_2CF_3 .

[0141] В іншому втіленні будь-якої з формул I, II чи III R^6 вибирають з

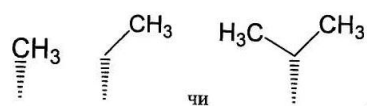




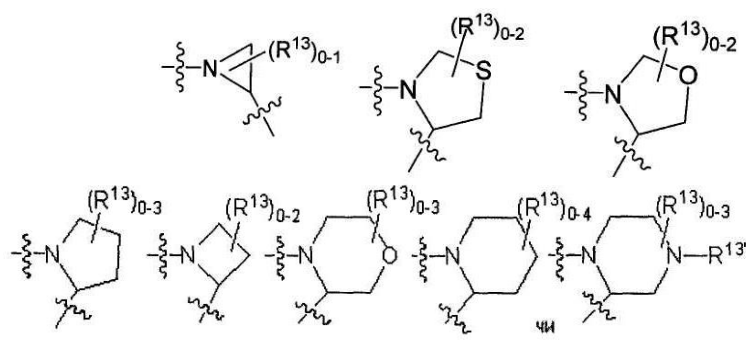
[0142] Ще в одному із втілень R⁶ вибирають з



[0143] Ще в одному із втілень R⁶ вибирають з



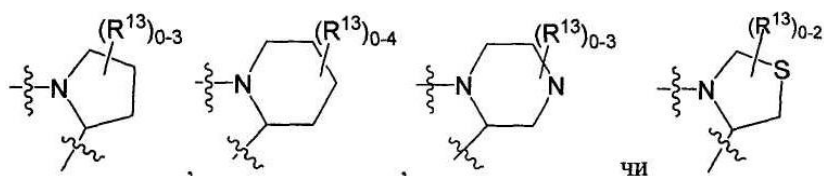
[0144] В іншому втіленні будь-якої з формул I, II чи III Кільце А – це



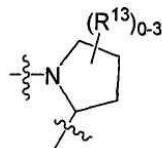
чи R¹³.

; i R¹³, - це H

[0145] Ще в іншому втіленні Кільце А –це



[0146] В іншому втіленні Кільце А – це



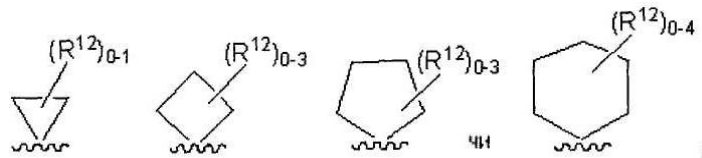
[0147] В одному із втілень кожний R^{13} незалежно вибирають із галогену, R' , NH_2 , NHR' , $N(R')_2$, SH , SR' , OH , OR' , NO_2 , CN , CF_3 , $COOR'$, $COOH$, COR' , $OC(O)R'$ чи $NHC(O)R'$; чи будь-які дві R^{13} групи, на одному заміснику чи на різних замісниках, разом із атомом (атомами), з яким

зв'язана кожна R^{13} група, створюють 3-7 членне насичене, ненасичене чи частково насичене карбоциклічне чи гетероциклічне кільце, факультативно заміщене 1-3 варіантами R^5 .

[0148] В одному з втілень даного винаходу R^{13} відсутній. В іншому втіленні

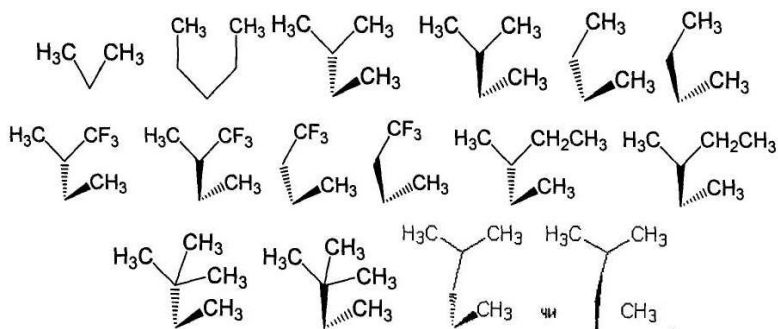
Кільце А заміщене одним із варіантів R . В іншому втіленні один із варіантів R^{13} – це OH , CH_3 , F , OR' чи NHR' . Ще в іншому втіленні R' – це C_{1-2} алкіл чи C_{2-3} алкеніл. В іншому втіленні R^{13} – це OH .

[0149] В іншому втіленні будь-якої з формул I, II чи III R^8 і R^9 , узяті разом, утворюють кільце, вибране з

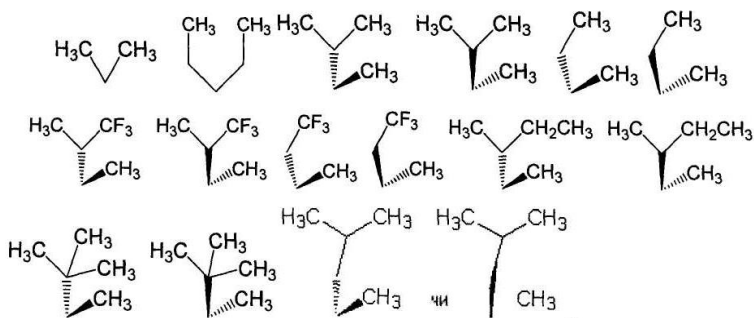


де один або більше атомів вуглецю в указаному кільці факультативно и незалежно заміщені N , O чи S .

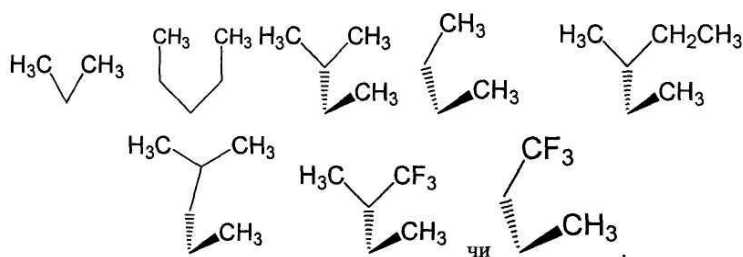
[0150] В іншому втіленні будь-якої з формул I, II чи III R^8 і R^9 – це



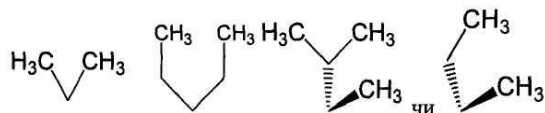
[0151] В іншому втіленні R^8 і R^9 – це



[0152] Ще в іншому втіленні R^8 і R^9 – це



[0153] Ще в іншому втіленні R^8 і R^9 – це



[0154] В іншому втіленні винахід пропонує сполуку формул I, IA, IB, II чи III, причому вказана сполука пригнічує JAK кіназу з більш низьким K_i , тобто більш сильно, ніж вказані сполуки пригнічують кінази, вибрані з Aurora-1 (AUR-B), Aurora-2 (AUR-A), Src, CDK2, Flt-3 чи c-Kit. В іншому втіленні винахід пропонує сполуку формул I, IA, IB, II чи III, причому вказана сполука пригнічує JAK3 із більш низьким K_i , ніж вказана сполука пригнічує одну або більше кіназ, вибрані з JAK2, Aurora-1, Aurora-2, Src, CDK2, Flt-3 чи c-Kit.

[0155] В іншому втіленні винахід пропонує сполуку формул I, IA, IB, II чи III, причому вказана сполука пригнічує JAK3 з K_i меншим 0.1 мкМ. В іншому втіленні винахід пропонує сполуку формул I, IA, IB, II чи III, причому вказана сполука пригнічує JAK3 з K_i меншим 0.01 мкМ. В іншому втіленні винахід пропонує сполуку формул I, IA, IB, II чи III, причому вказана сполука пригнічує JAK3 з K_i меншим 0.01 мкМ і пригнічує Aurora-2 із K_i принаймні в п'ять разів більшим, ніж K_i для JAK3. В іншому втіленні винахід пропонує сполуку формул I, IA, IB, II чи III, причому вказана сполука пригнічує JAK3 з K_i меншим 0.01 мкМ і пригнічує Aurora-2 із K_i принаймні в десять разів більшим, ніж K_i для JAK3.

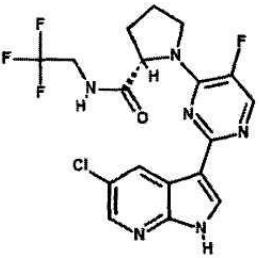
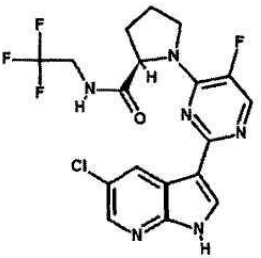
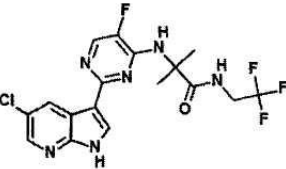
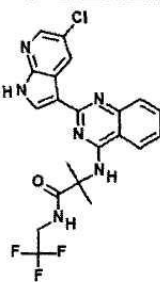
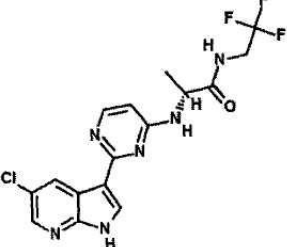
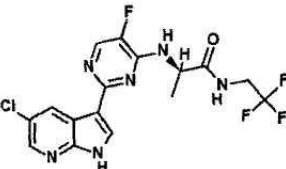
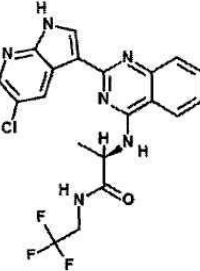
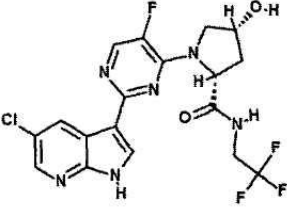
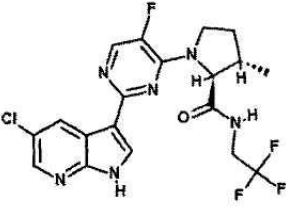
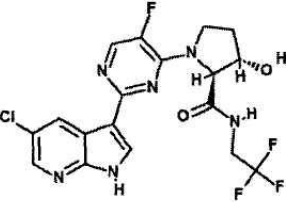
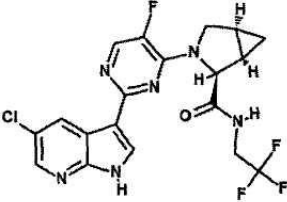
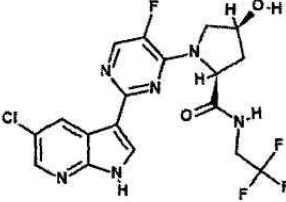
[0156] В іншому втіленні винахід пропонує сполуку формул I, IA, IB, II чи III, причому вказана сполука пригнічує JAK3 при клітинних дослідженнях із IC₅₀ менше 5 мкМ. В іншому втіленні вказана сполука пригнічує JAK3 при клітинних дослідженнях з IC₅₀ менше 1 мкМ.

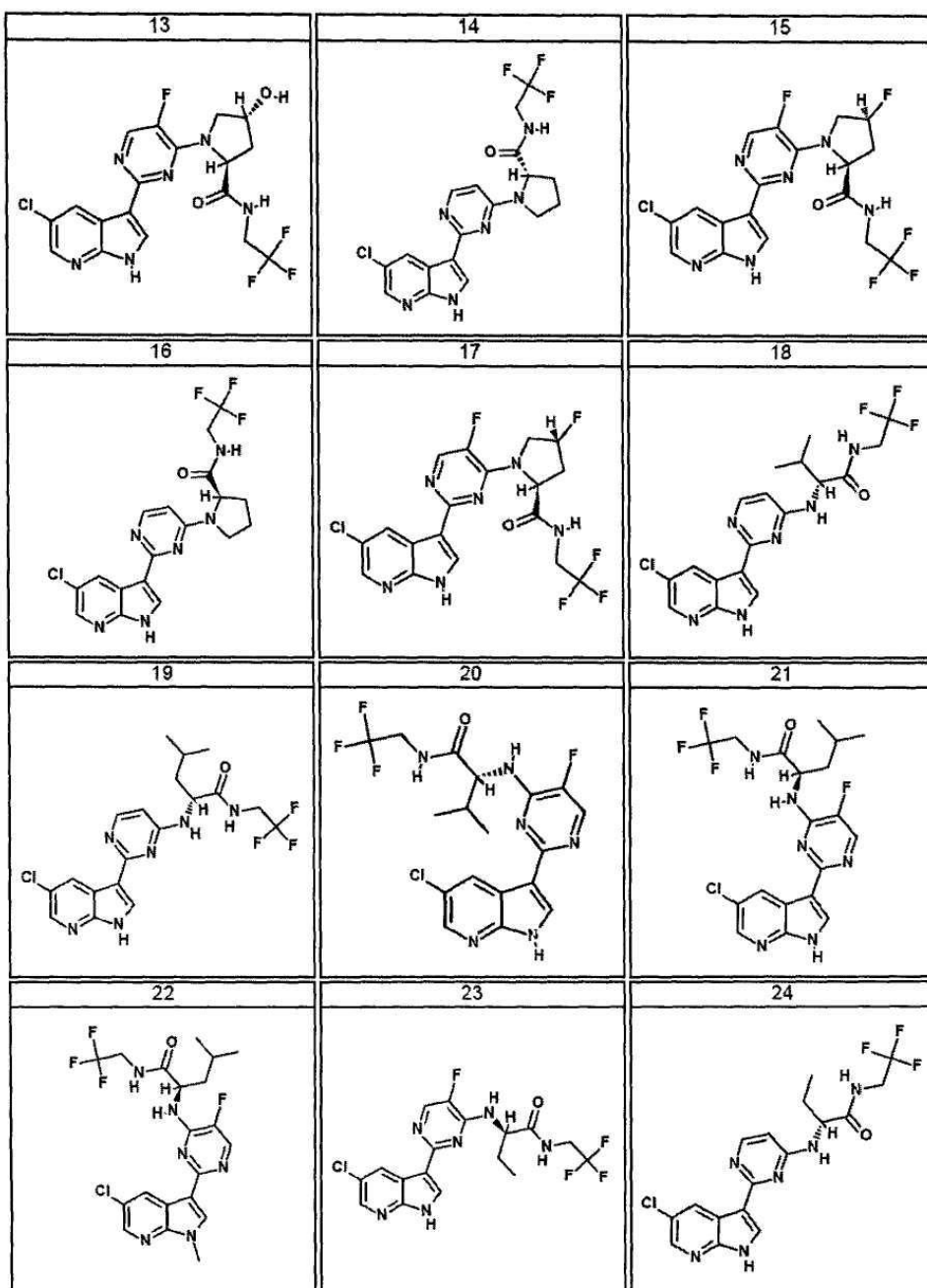
[0157] В іншому втіленні вказана сполука пригнічує JAK3 при клітинних дослідженнях із величиною IC₅₀, що принаймні в 5 разів менше, ніж та, з якою вказана сполука пригнічує при клітинних

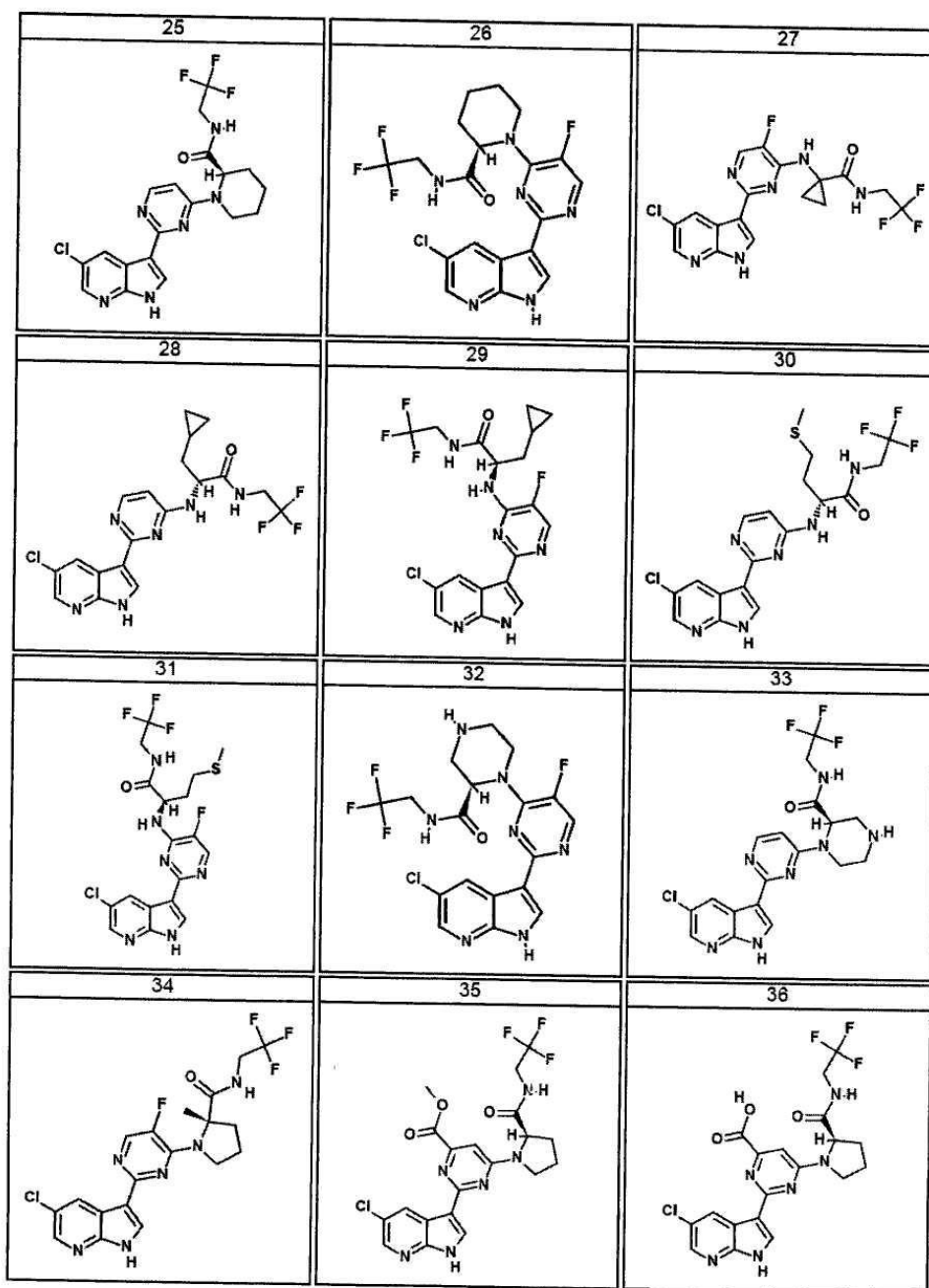
дослідженнях одну чи більше кіназ, вибраних із JAK2, Aurora-1, Aurora-2, Src, CDK2, Flt-3 чи c-Kit. В іншому втіленні винахід пропонує сполуку формул I, IA, IB, II чи III, причому вказана сполука пригнічує JAK3 при клітинних дослідженнях із IC₅₀ менше, ніж 5 мкМ, причому IC₅₀ для JAK2 принаймні в 5 разів вище, ніж IC₅₀ для JAK3. В іншому втіленні вказана сполука пригнічує JAK3 при клітинних дослідженнях із IC₅₀ менше, ніж 1 мкМ, причому IC₅₀ для JAK2 принаймні в 5 разів вище, ніж IC₅₀ для JAK3. В іншому втіленні вказана сполука пригнічує JAK3 при клітинних дослідженнях із IC₅₀ менше, ніж 5 мкМ, причому IC₅₀ для JAK2 принаймні в 10 разів вище, ніж IC₅₀ для JAK3. В іншому втіленні вказана сполука пригнічує JAK3 при клітинних дослідженнях із IC₅₀ менше, ніж 1 мкМ, причому IC₅₀ для JAK2 принаймні в 10 разів вище, ніж IC₅₀ для JAK3. Ще в іншому втіленні винахід пропонує сполуку формул I, IA, IB, II чи III, причому вказана сполука пригнічує JAK3 при клітинних дослідженнях із IC₅₀ менше, ніж 1 мкМ, причому IC₅₀ для JAK2 принаймні в 5 разів вище, ніж IC₅₀ для JAK3, і вказана сполука пригнічує JAK3 з K_i менше 0.01 мкМ і пригнічує Aurora-2 із K_i, що принаймні в 5 разів вище, ніж K_i для JAK3. Ще в іншому втіленні вказана сполука пригнічує JAK3 при клітинних дослідженнях із IC₅₀ менше, ніж 1 мкМ, причому IC₅₀ для JAK2 принаймні в 10 разів вище, ніж IC₅₀ для JAK3, і вказана сполука пригнічує Aurora-2 з K_i, що принаймні в 10 разів вище, ніж K_i для JAK3.

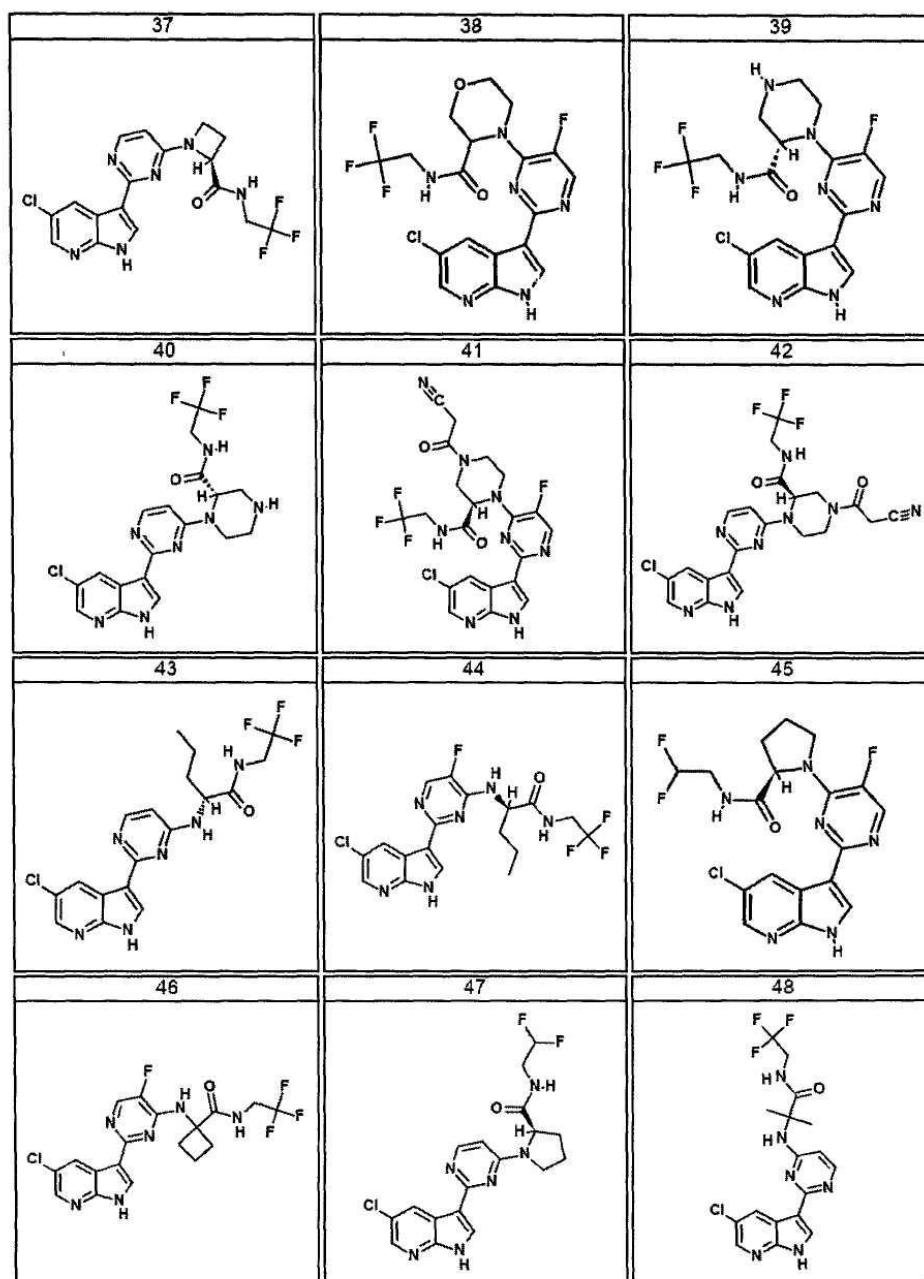
[0158] В іншому втіленні винахід пропонує сполуку, вибрану з Таблиці 1, Таблиці 2 чи Таблиці 3:

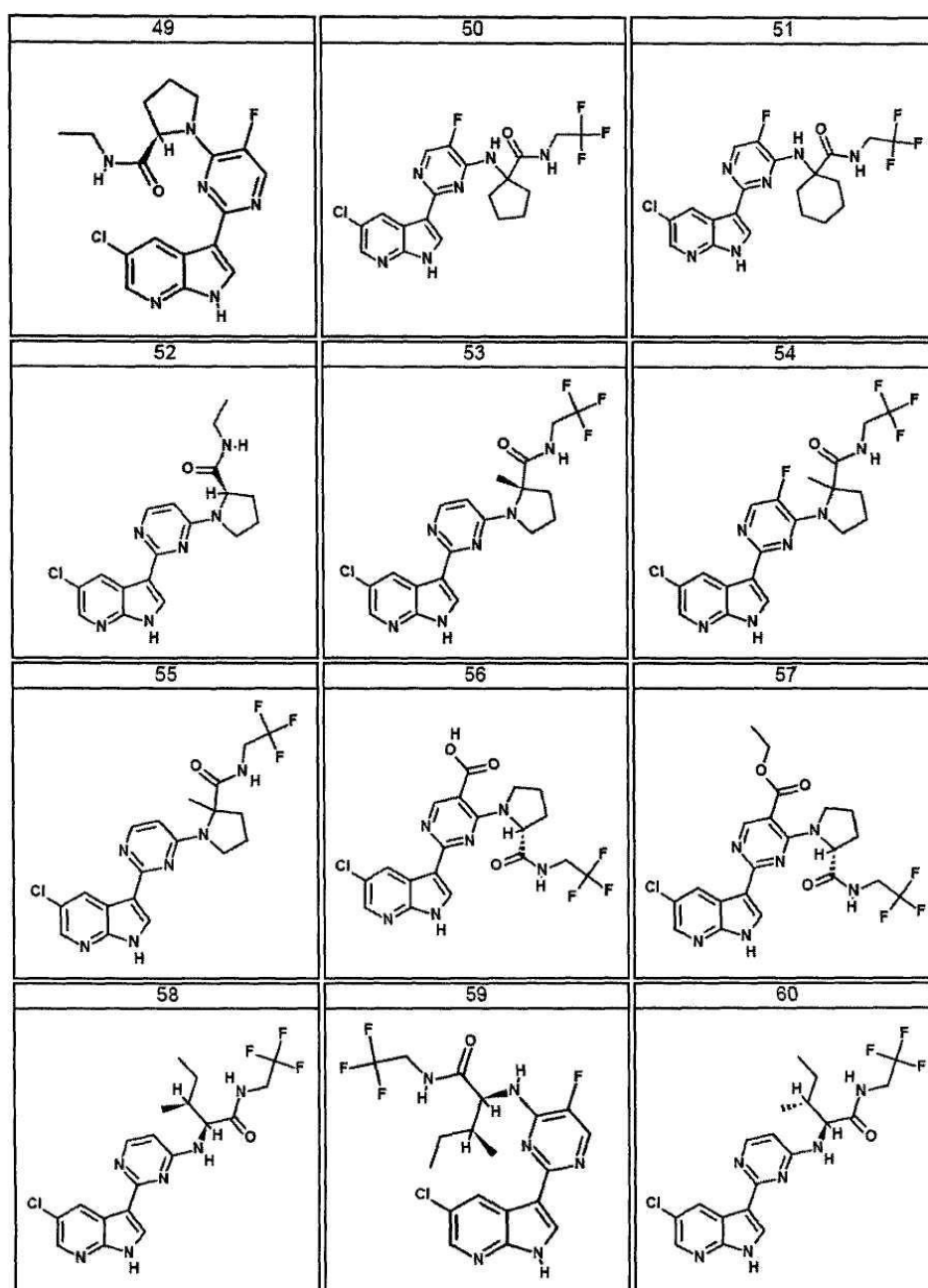
Таблица 1

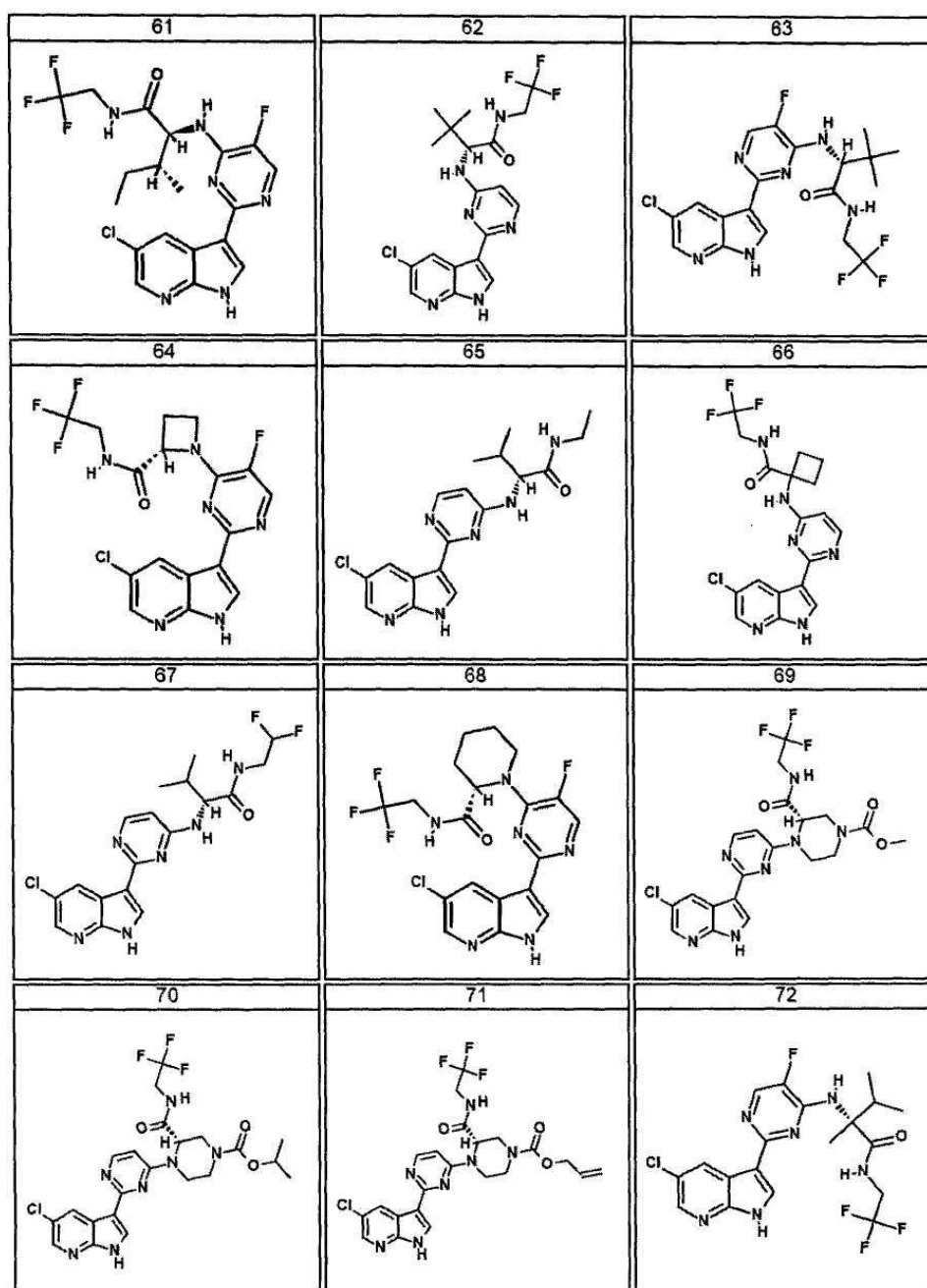
1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		
10	11	12
		

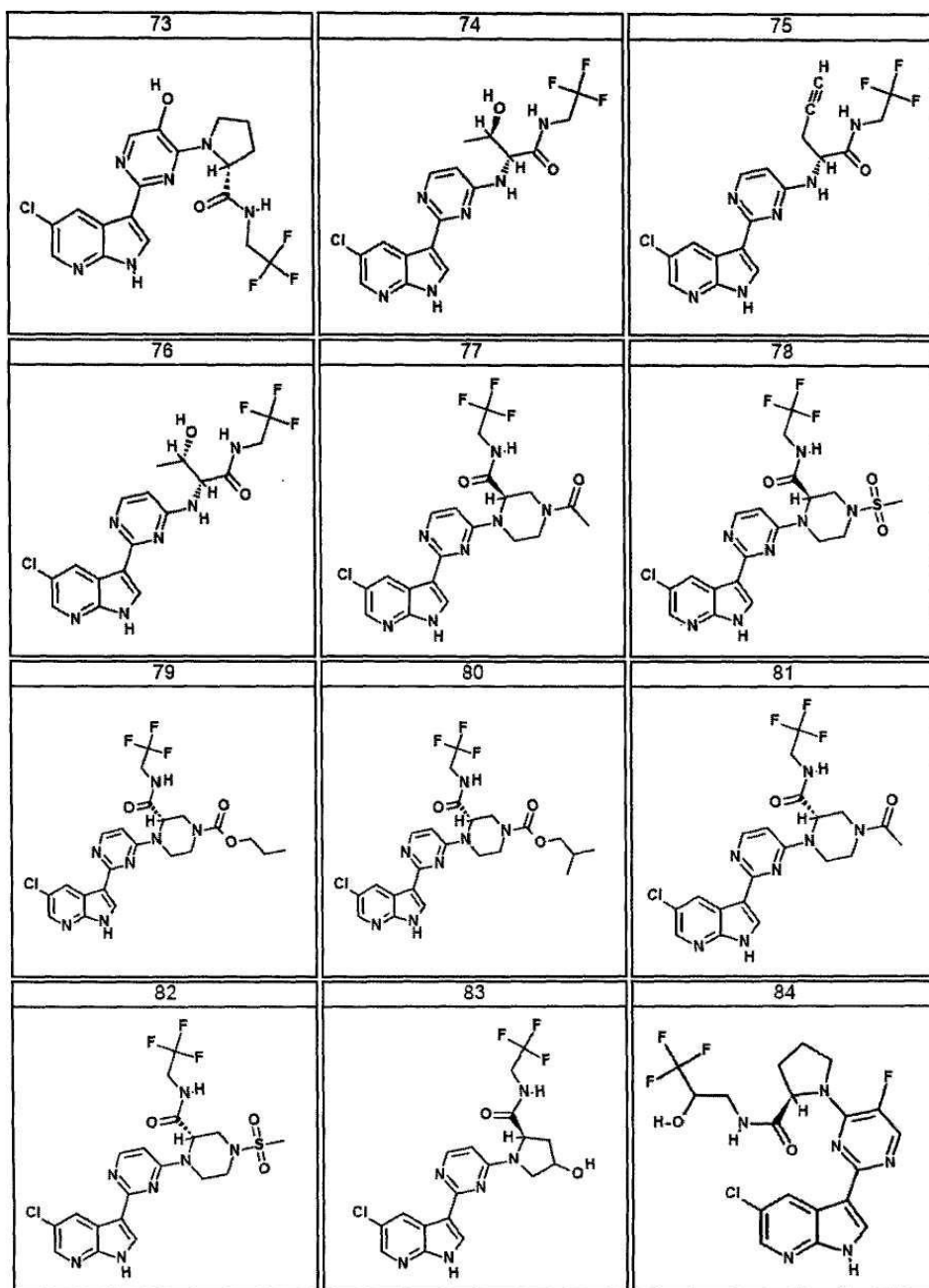


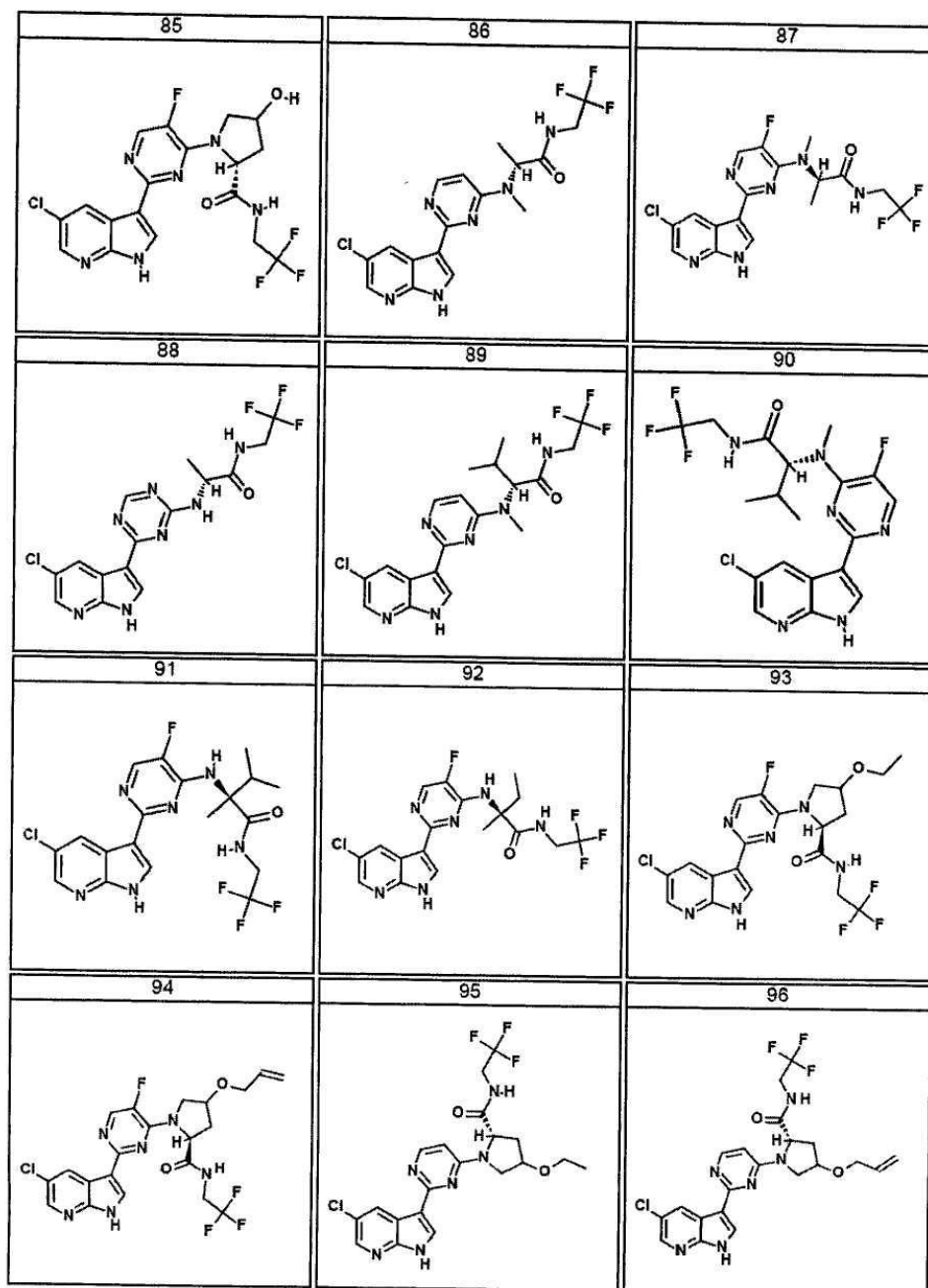


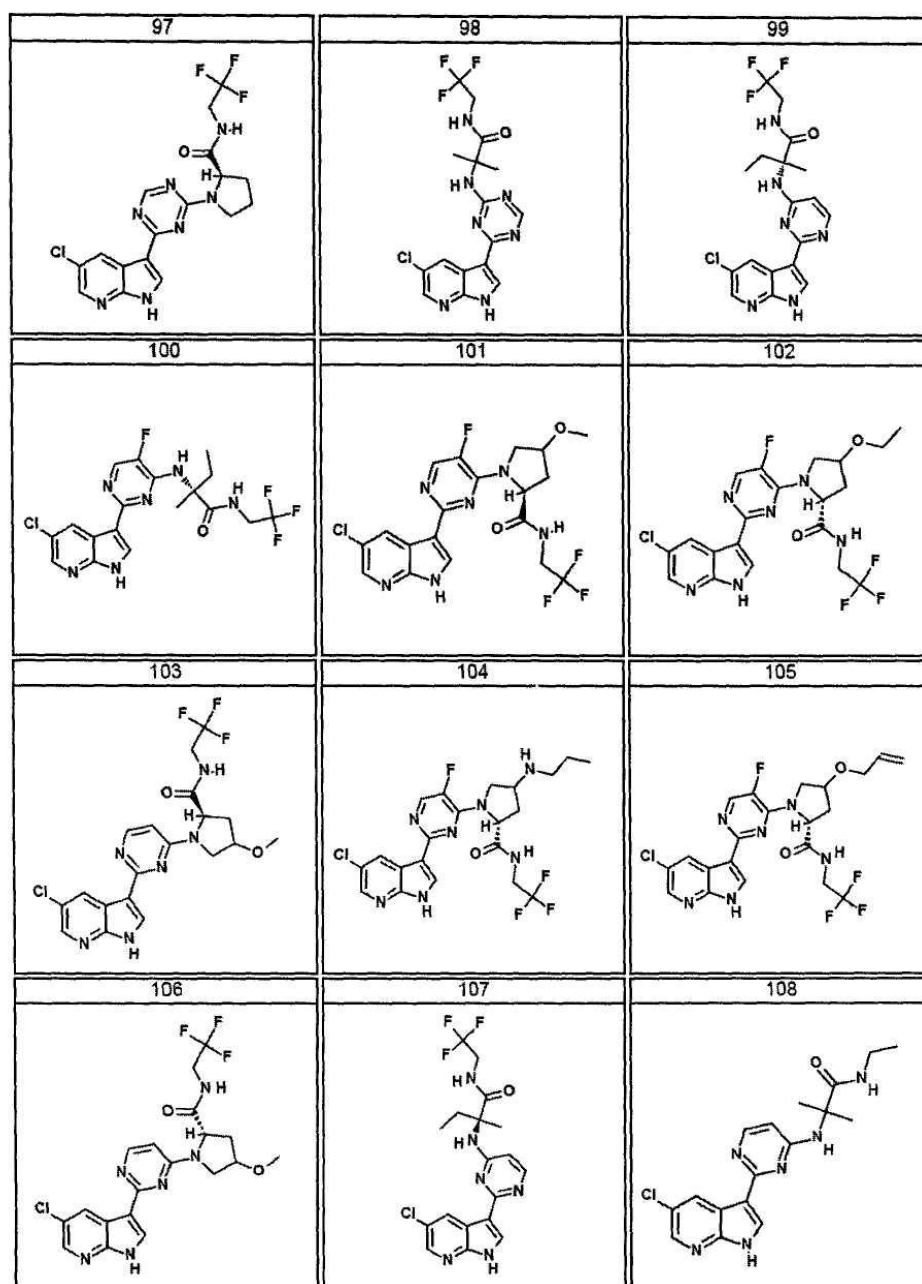


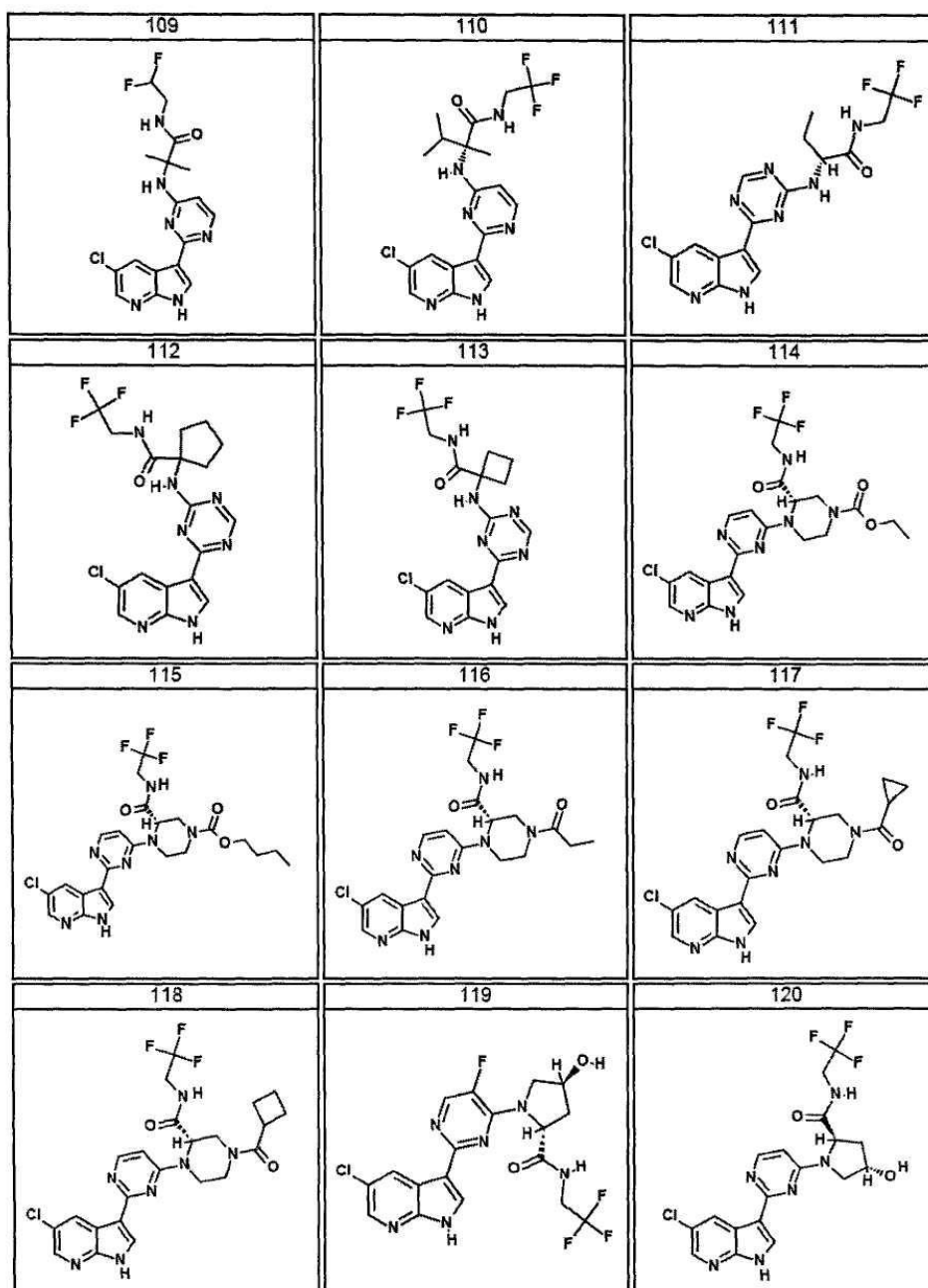


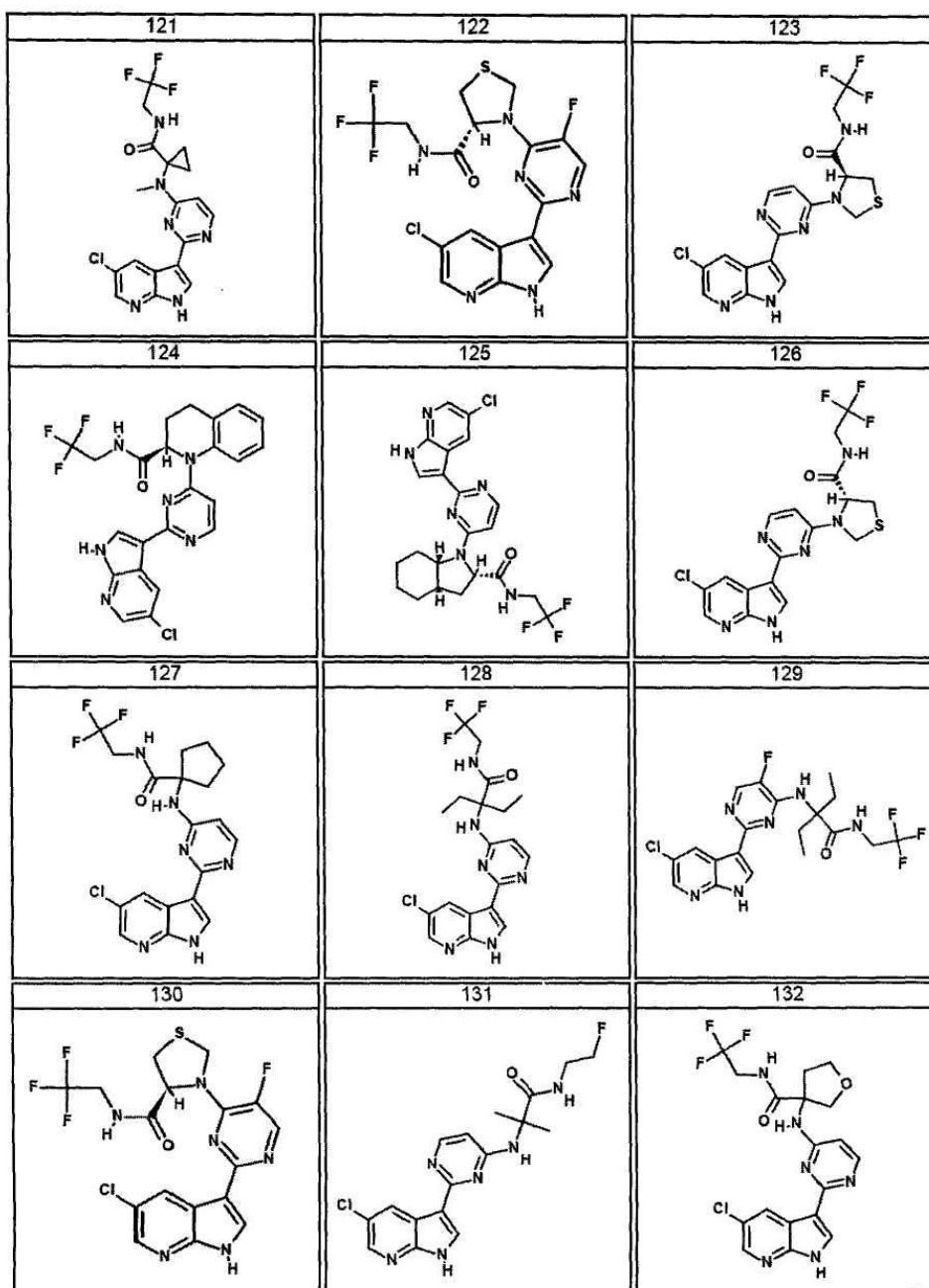


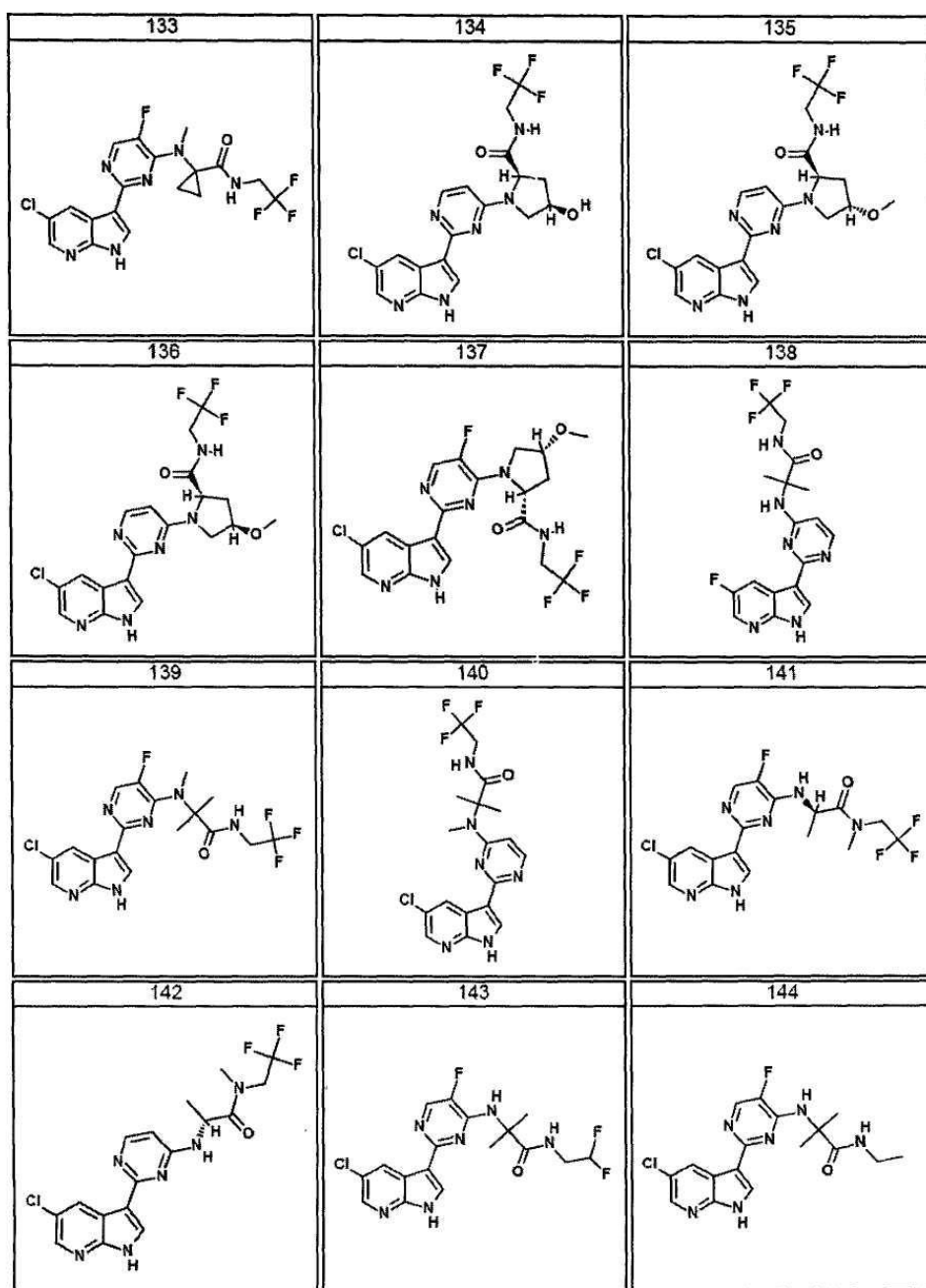


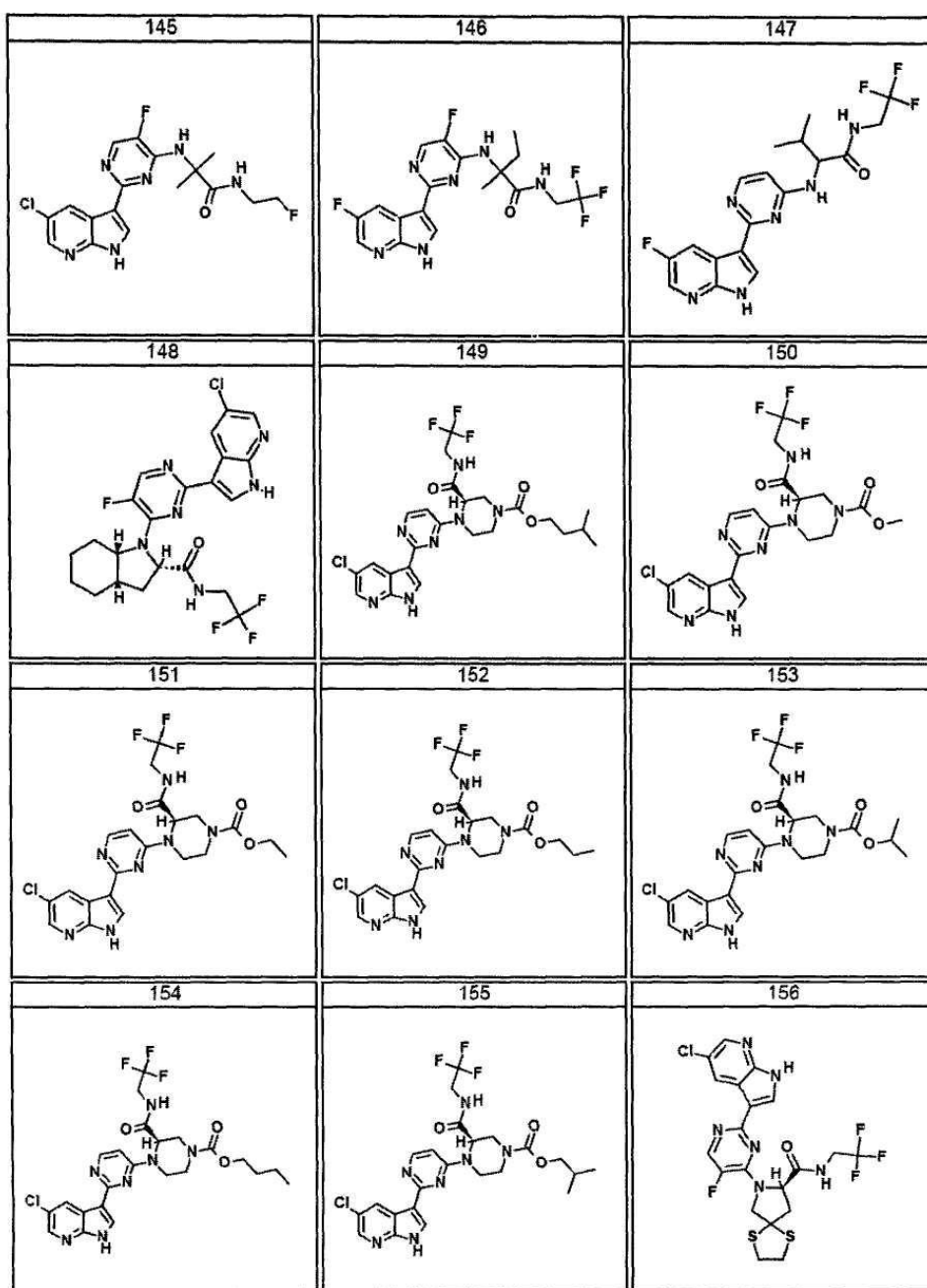


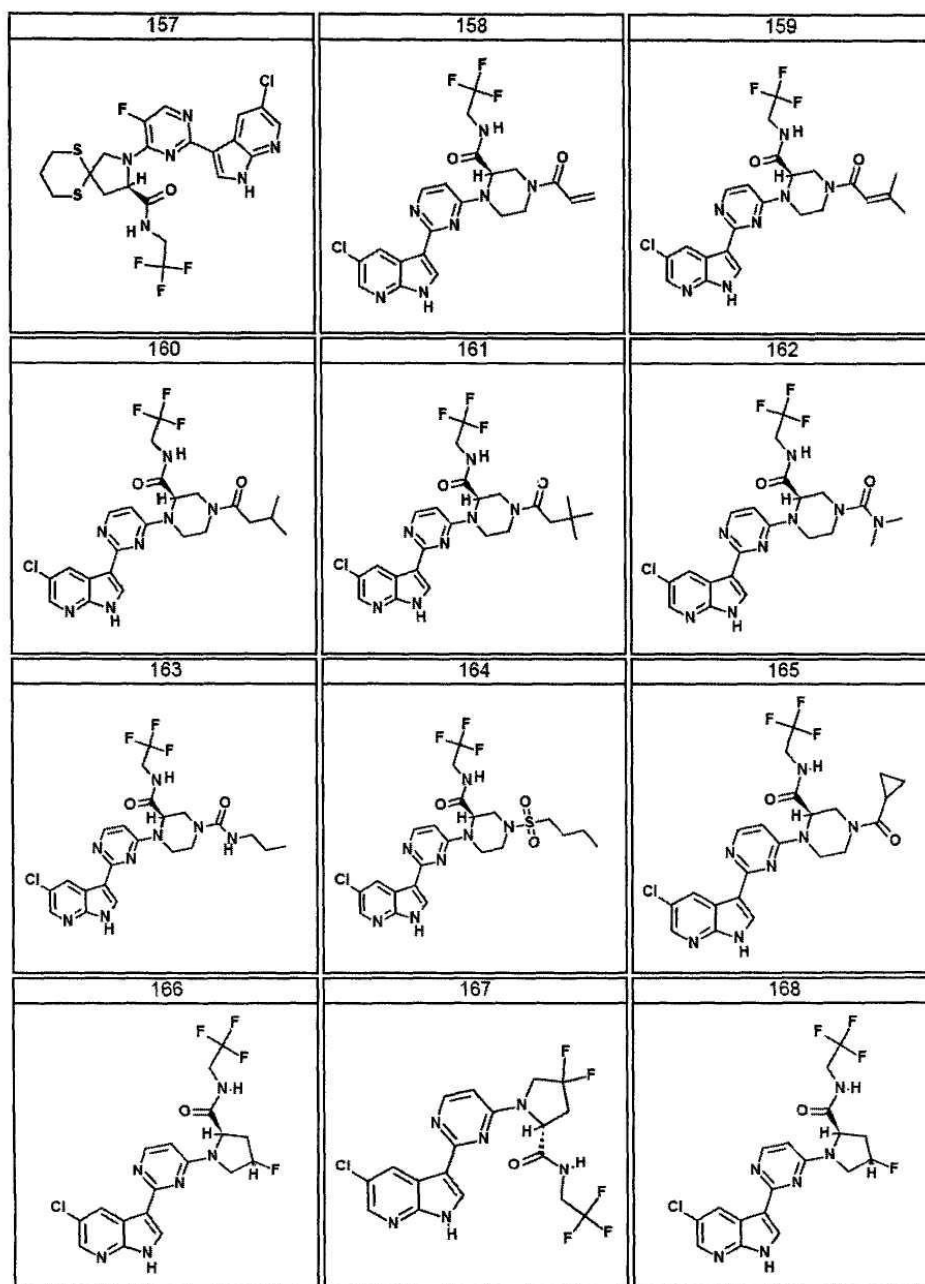












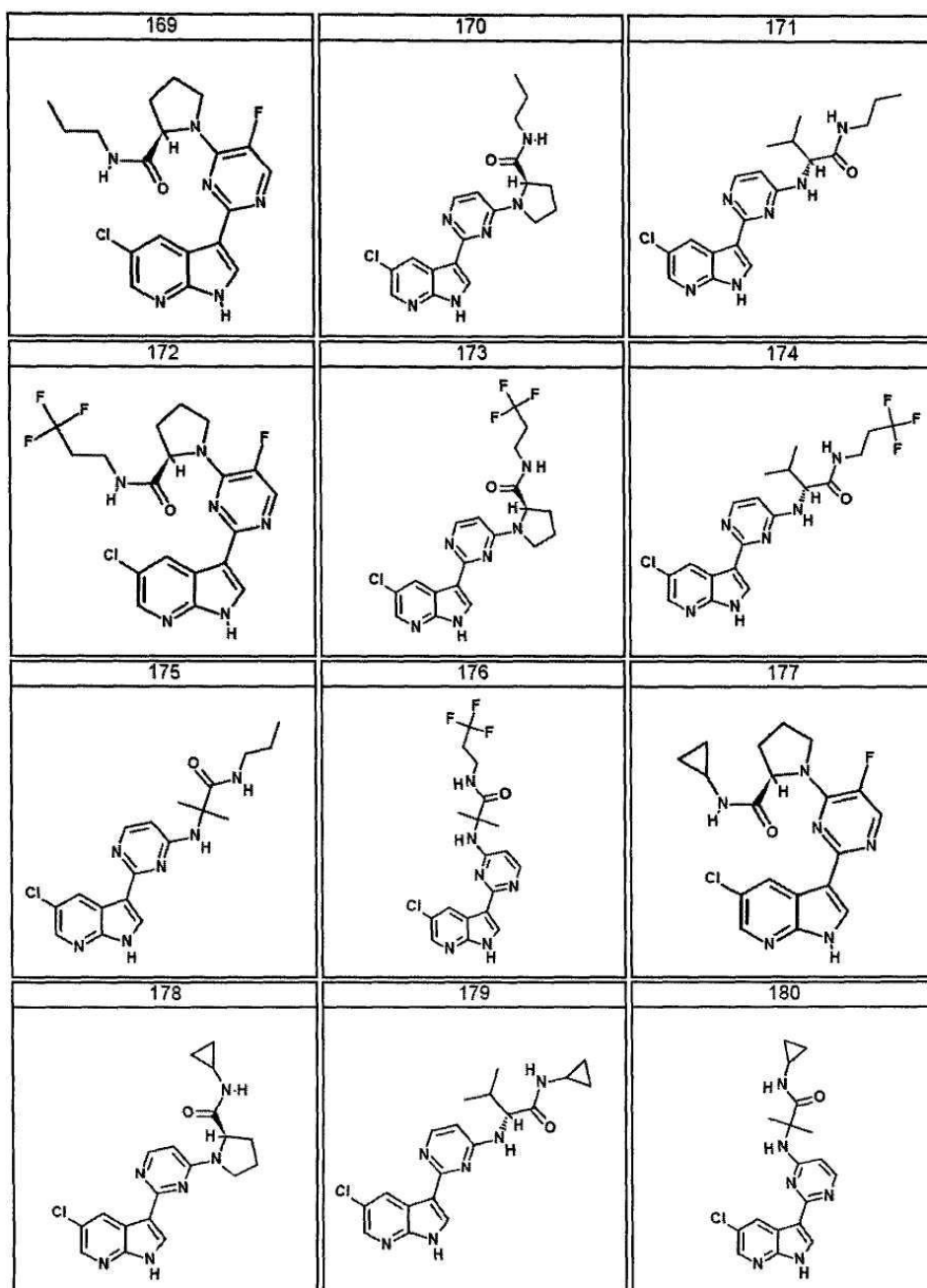
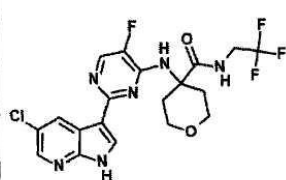
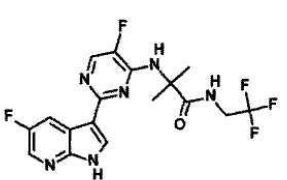
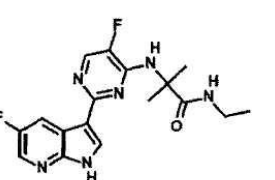
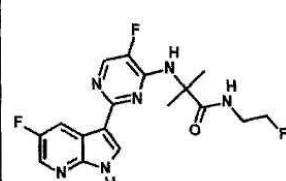
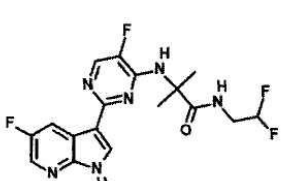
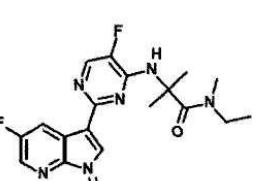
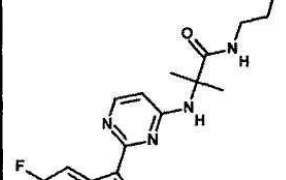
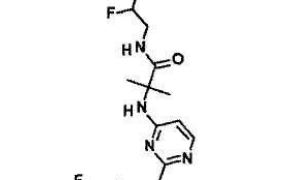
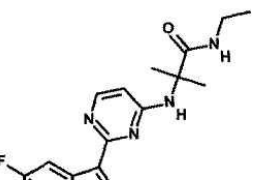
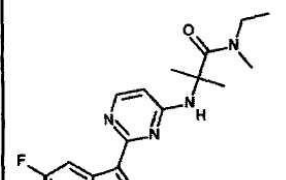
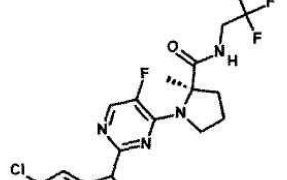
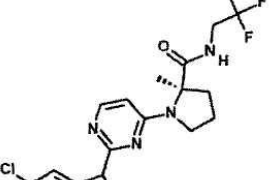
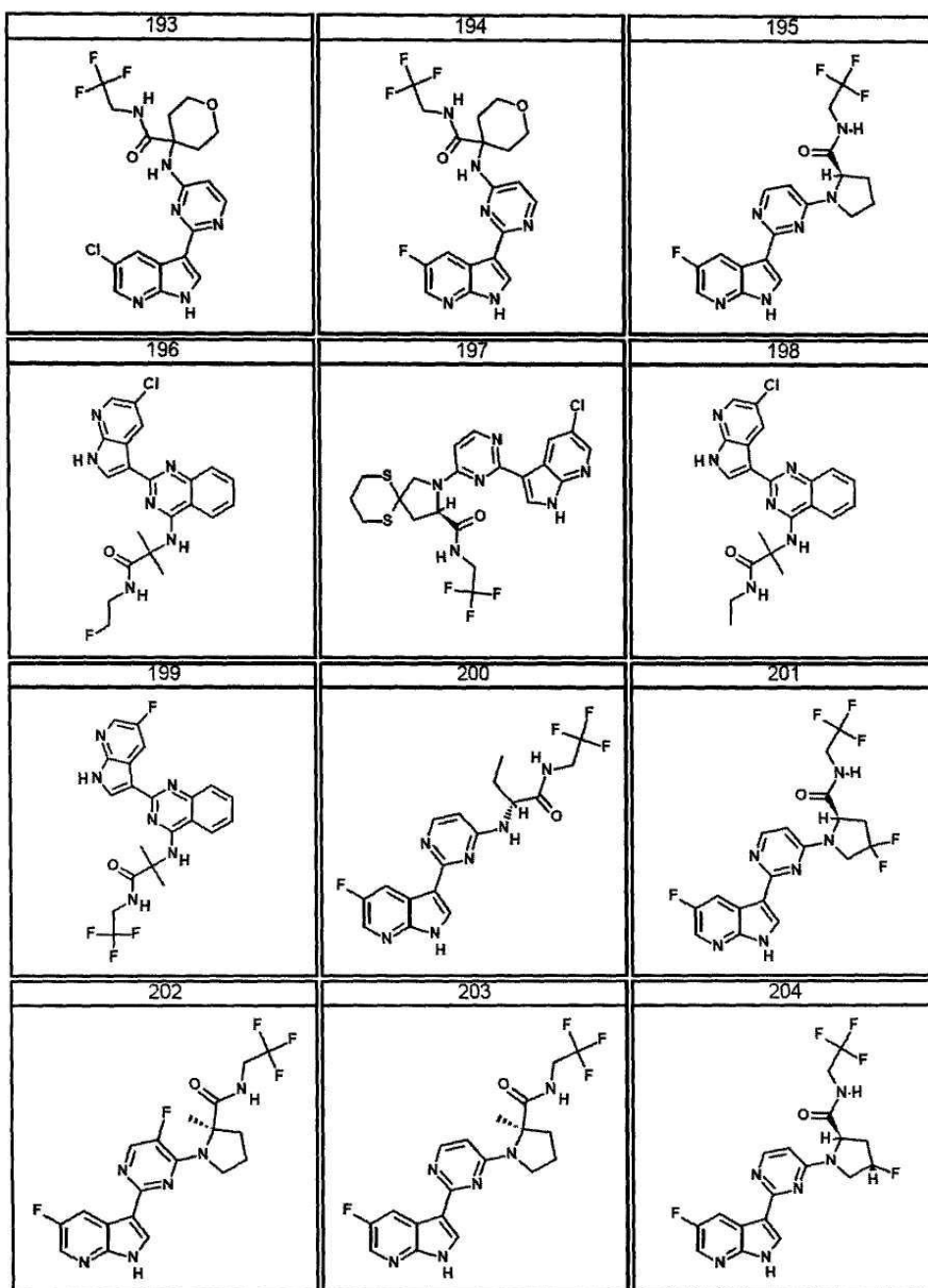
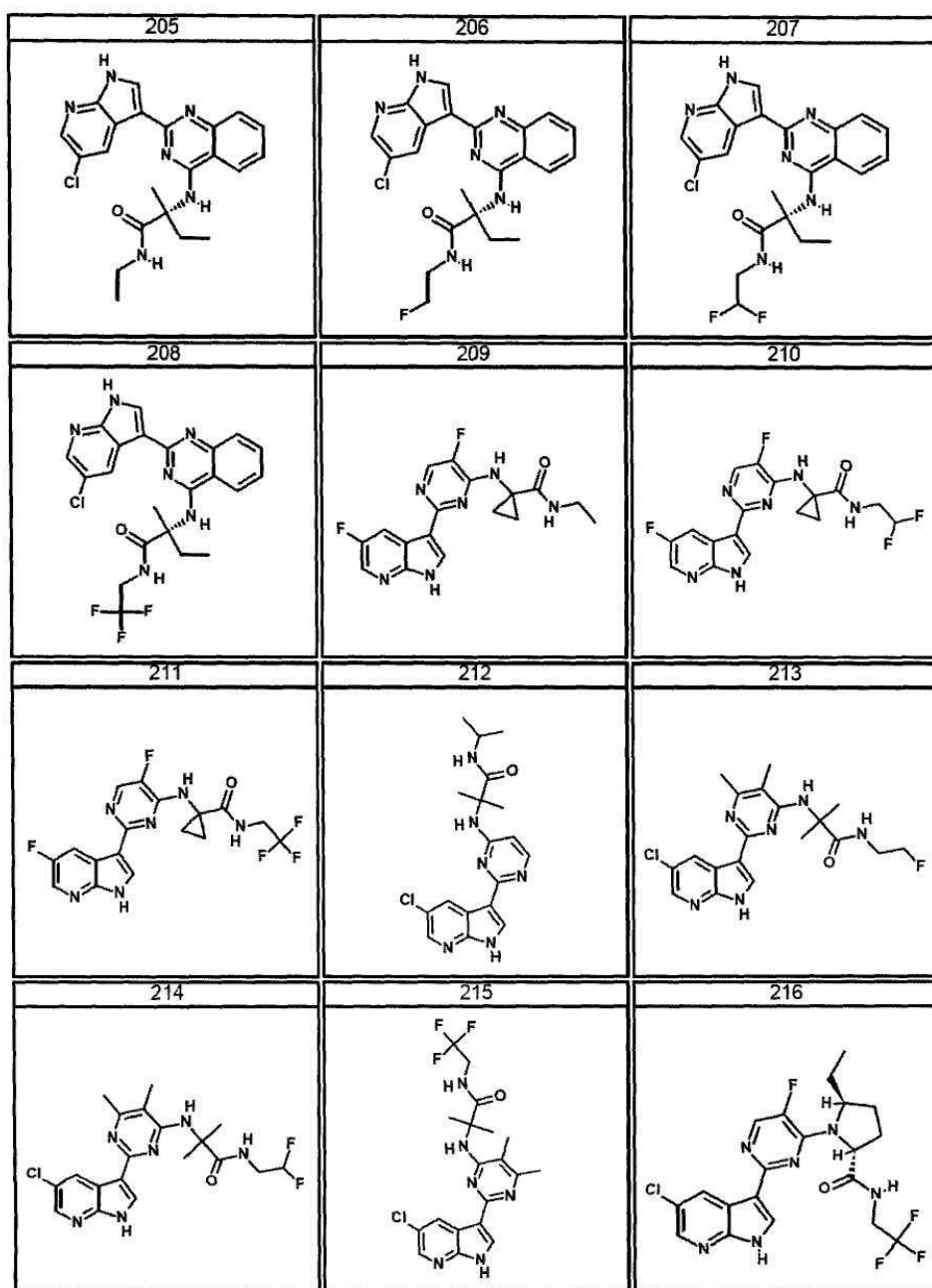
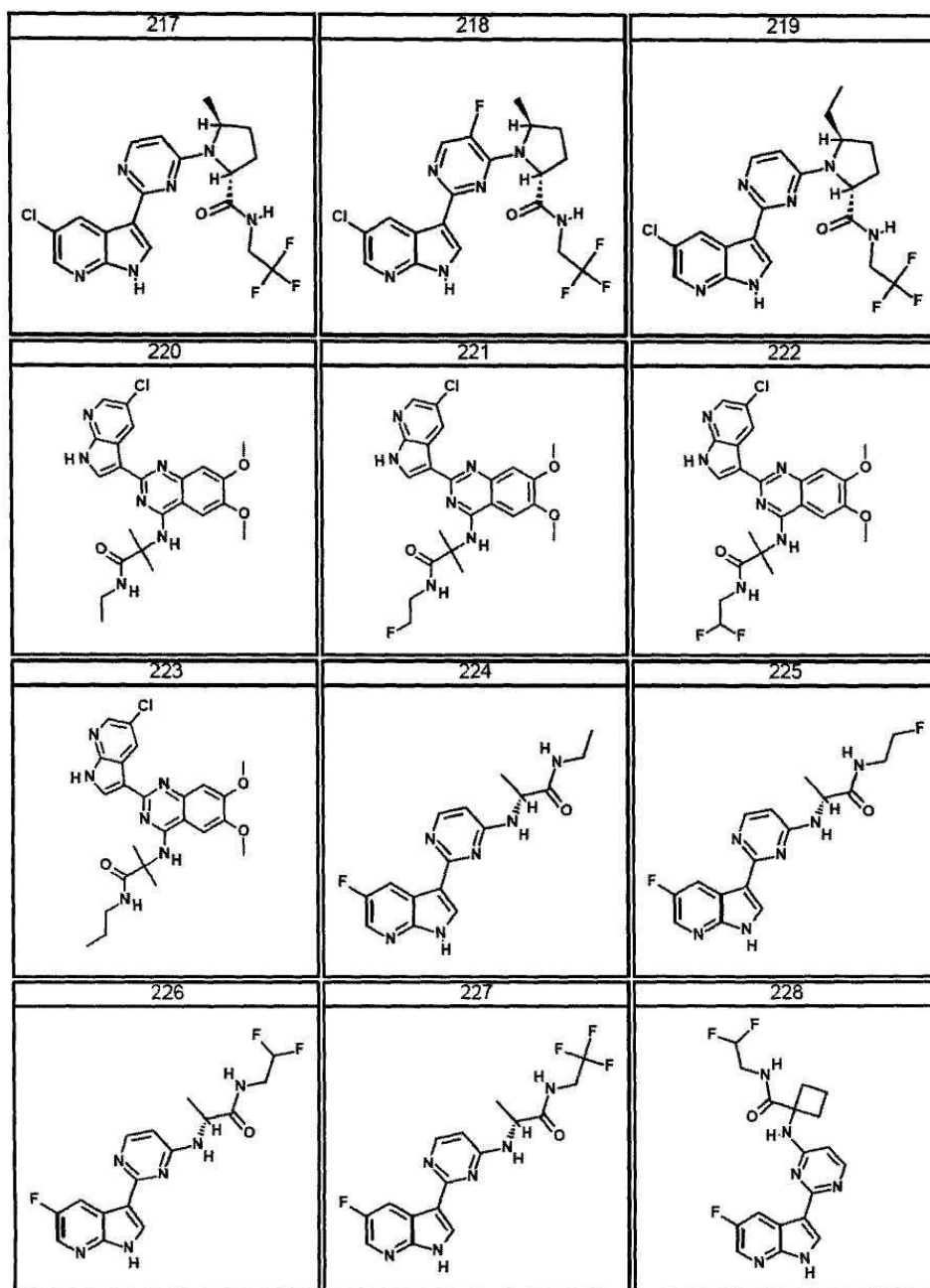


Таблица 2

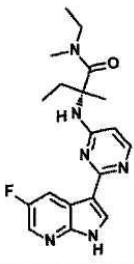
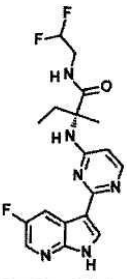
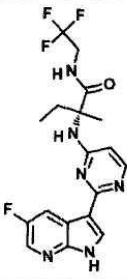

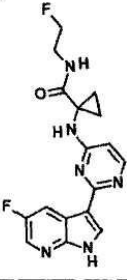
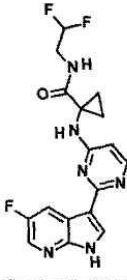
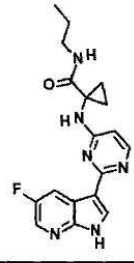
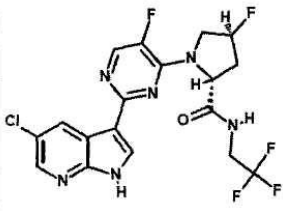
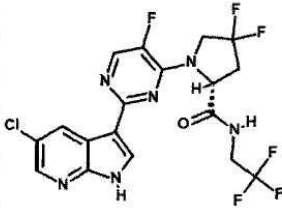
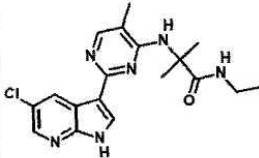
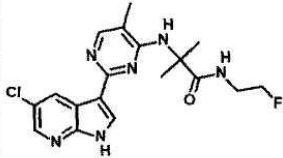
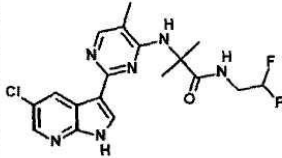
181	182	183
		
184	185	186
		
187	188	189
		
190	191	192
		

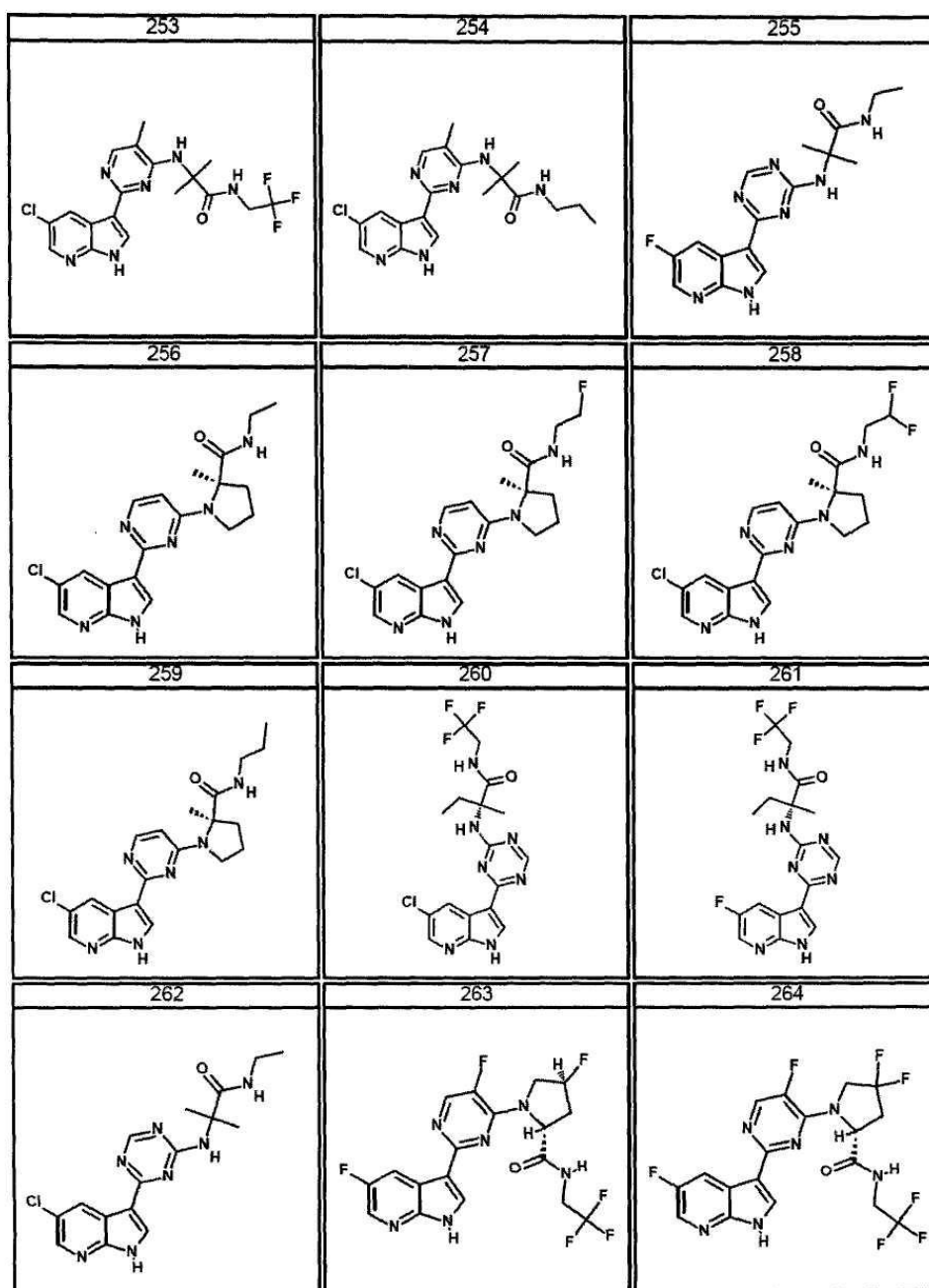


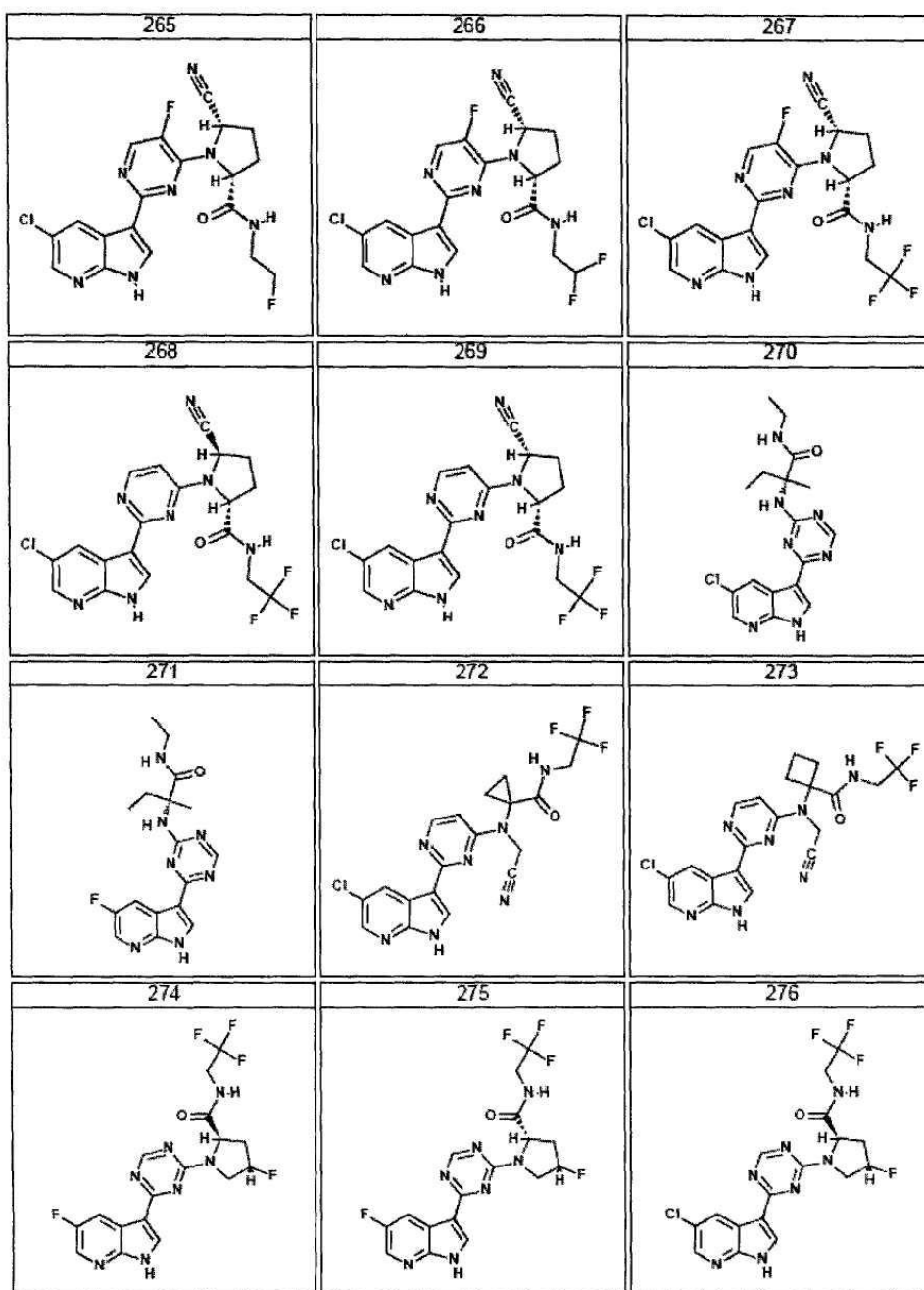


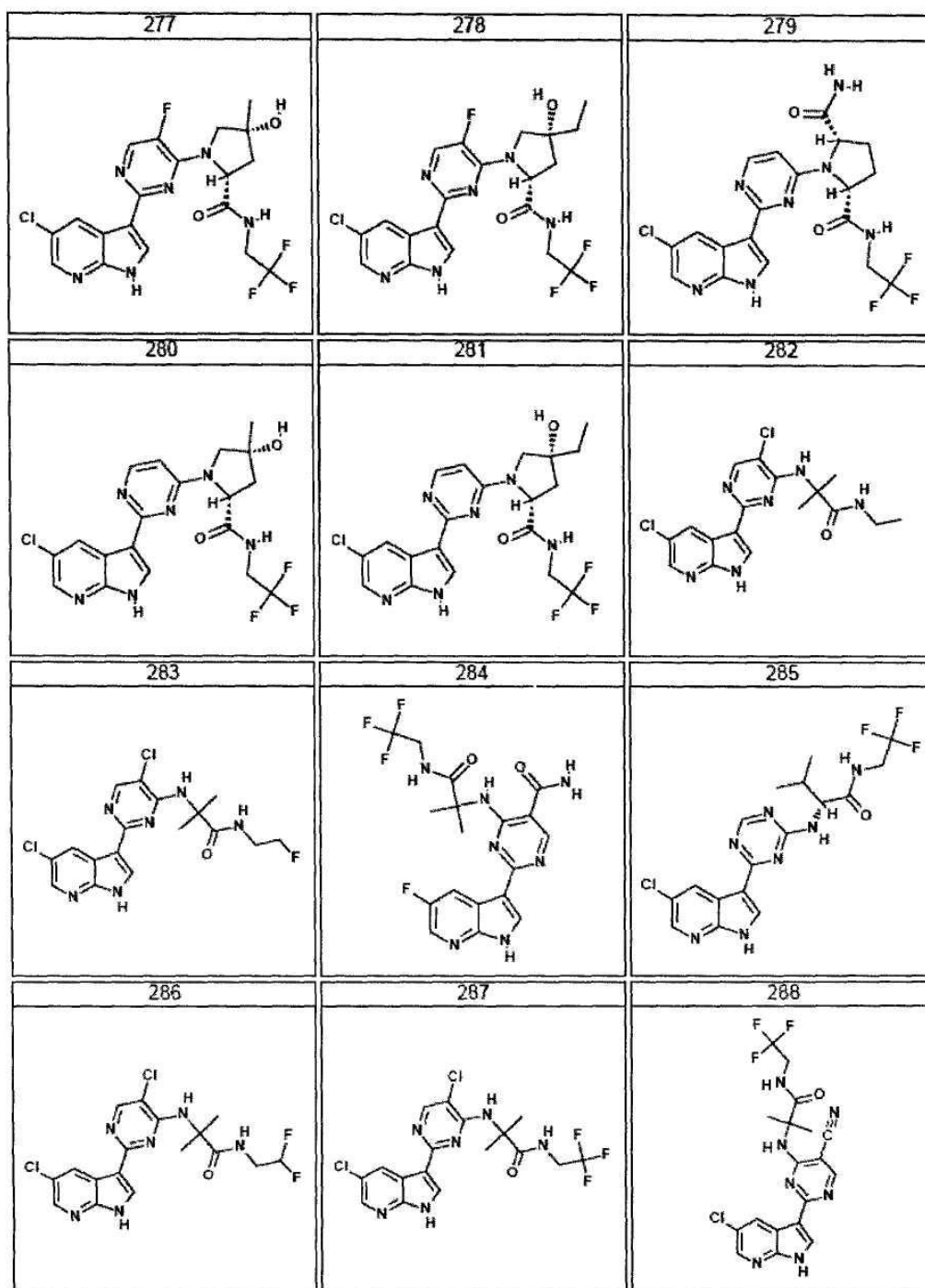


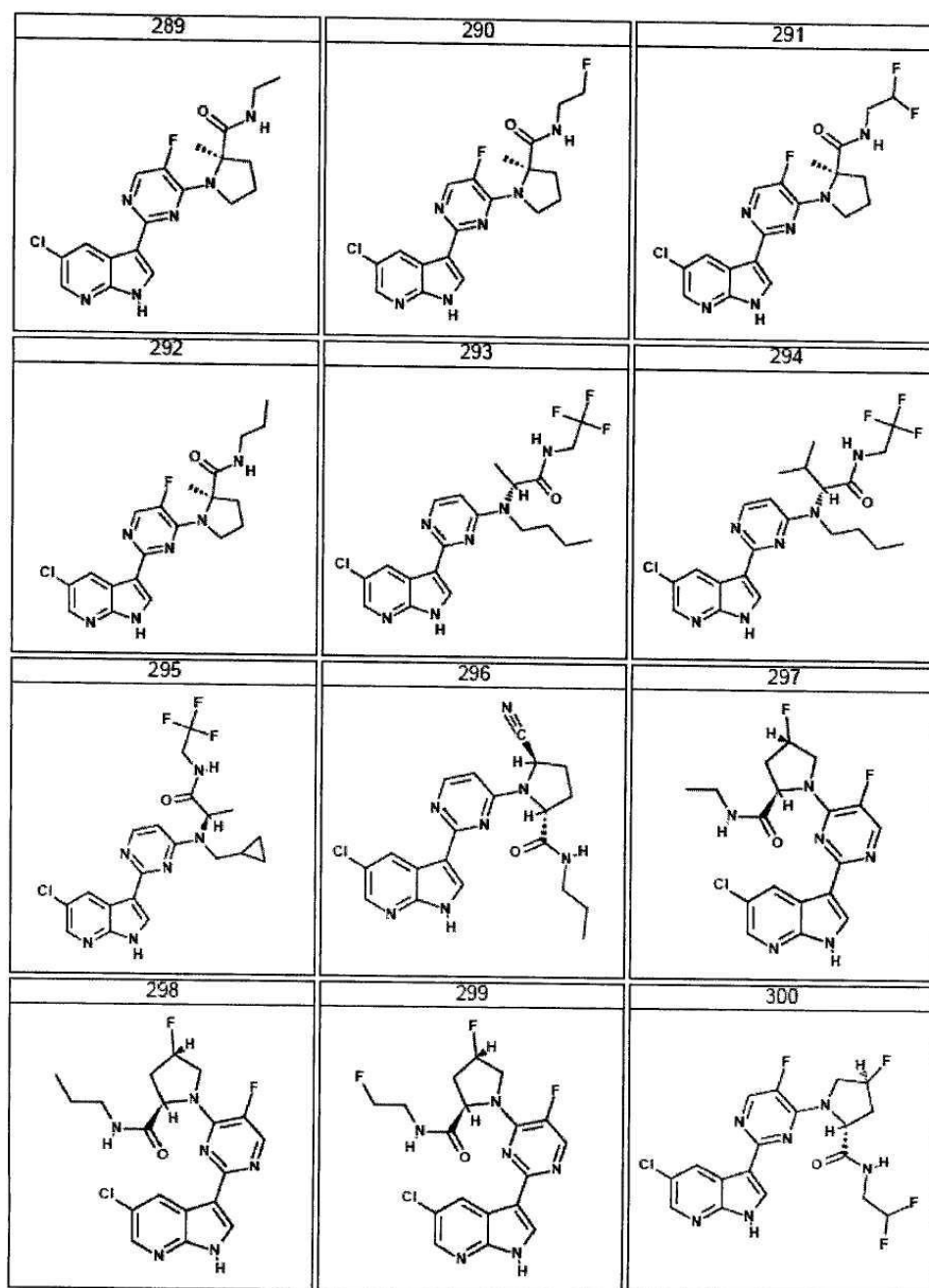
229	230	231
232	233	234
235	236	237
238	239	240

241	242	243
		
244	245	246
		
247	248	249
		
250	251	252
		









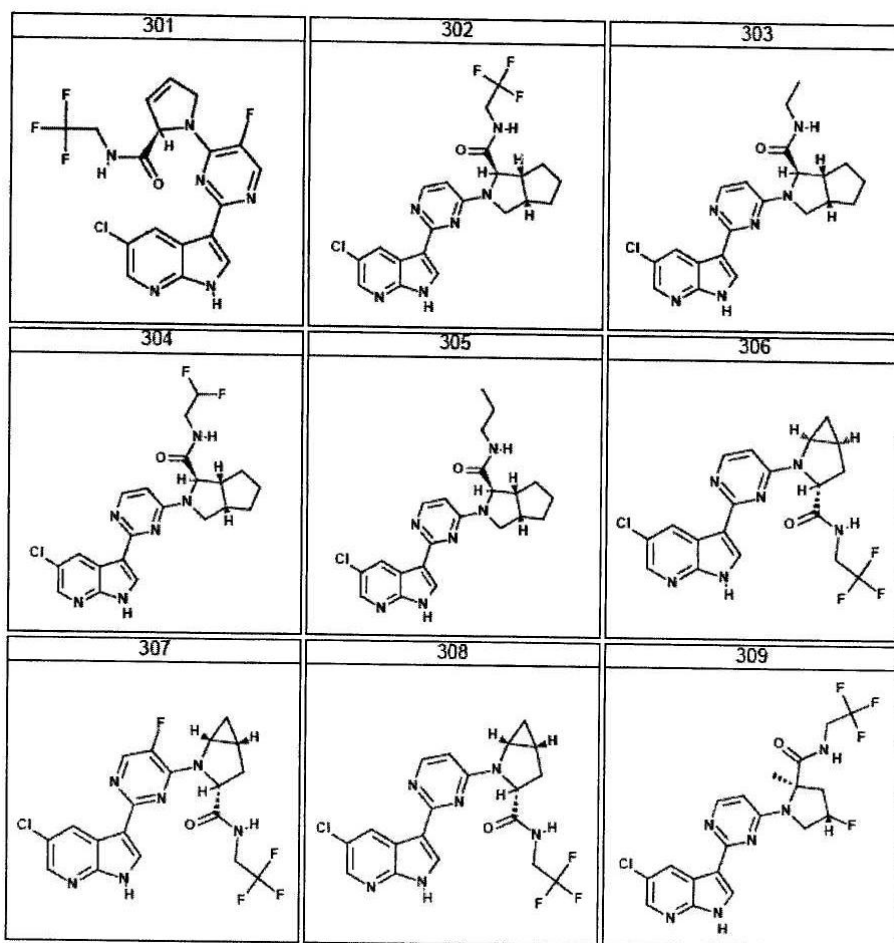
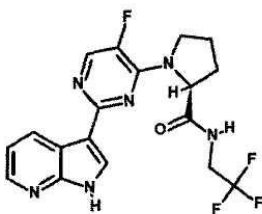
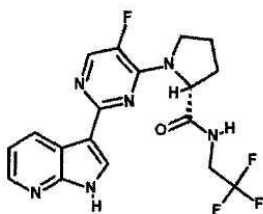
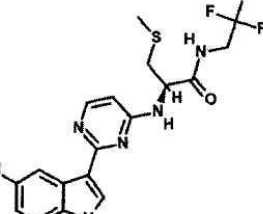
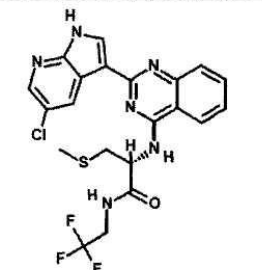
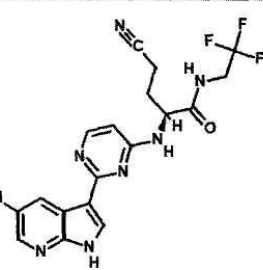
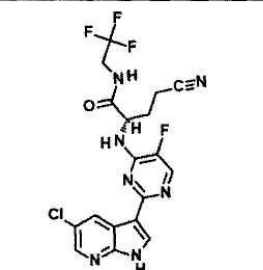
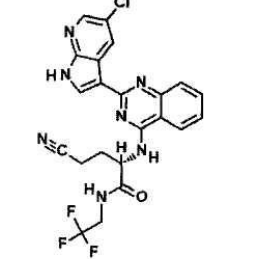
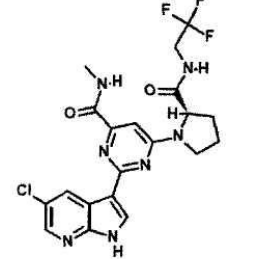
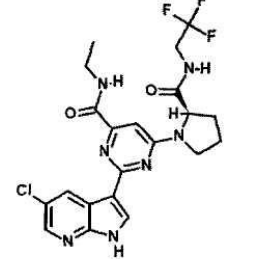
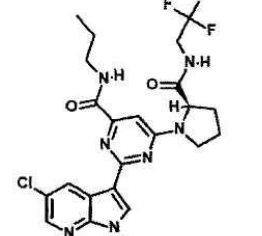
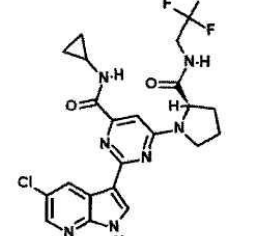
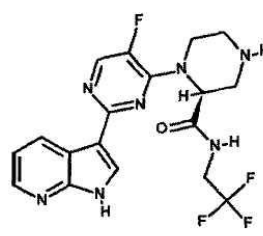
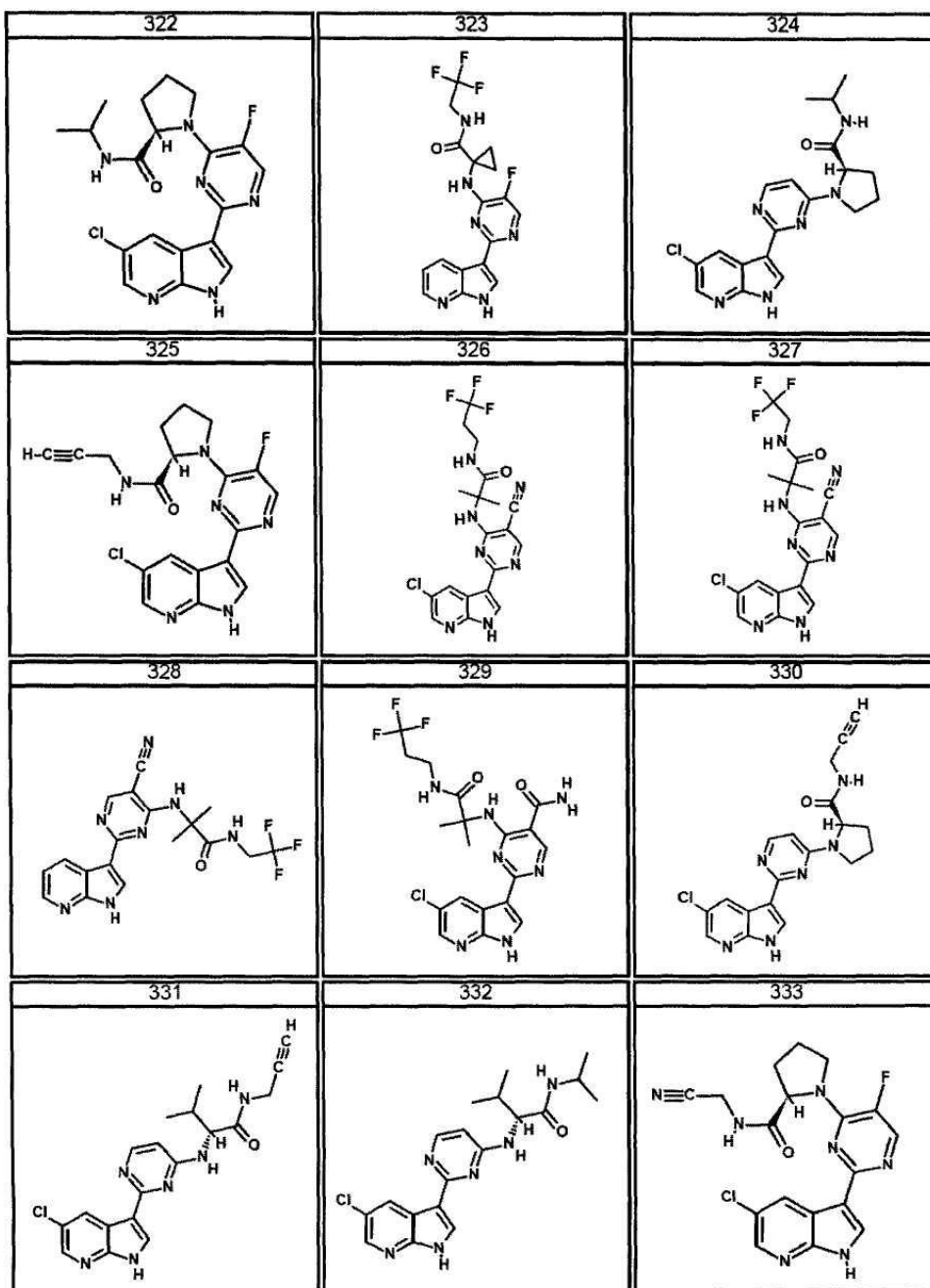
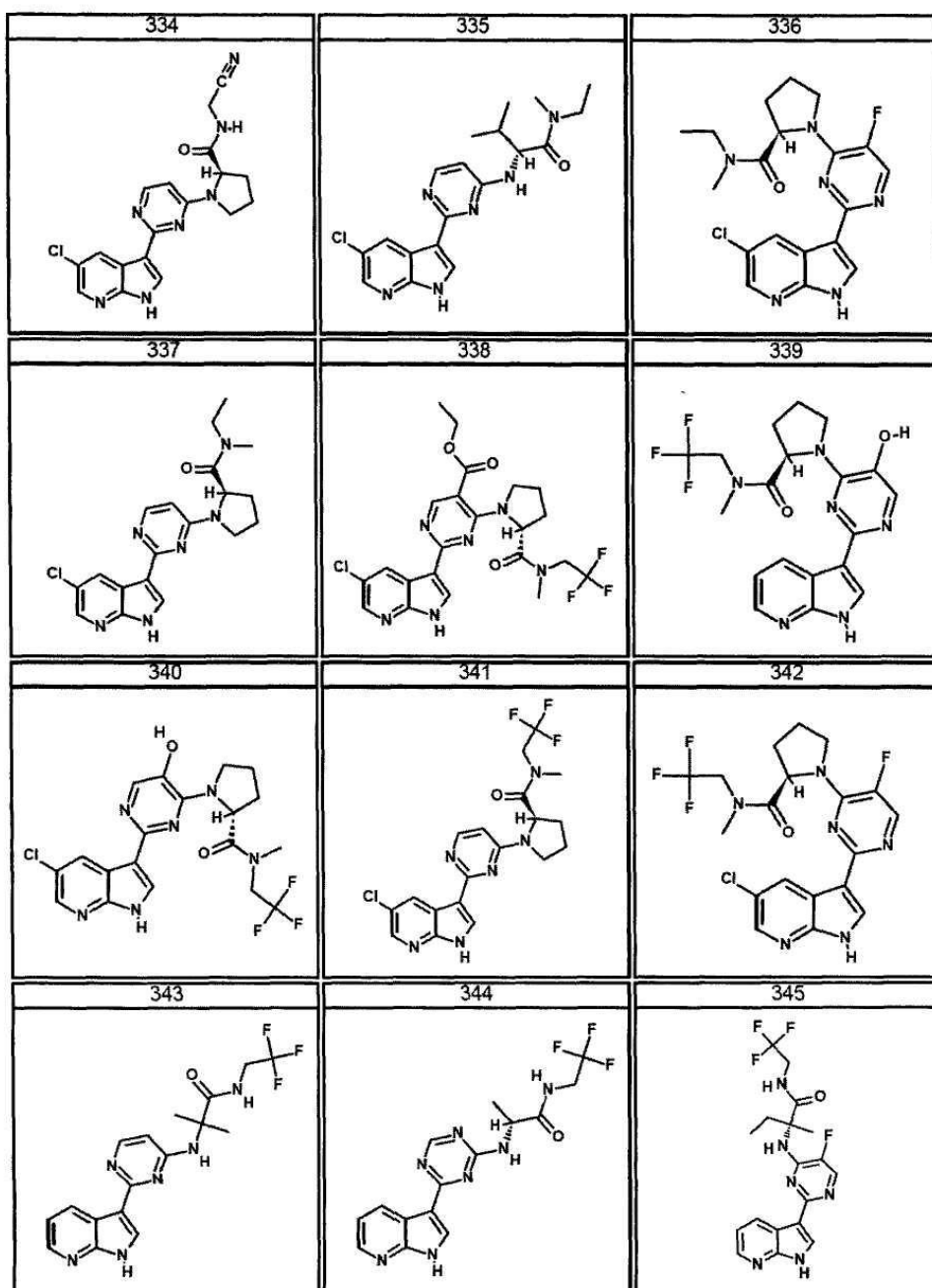
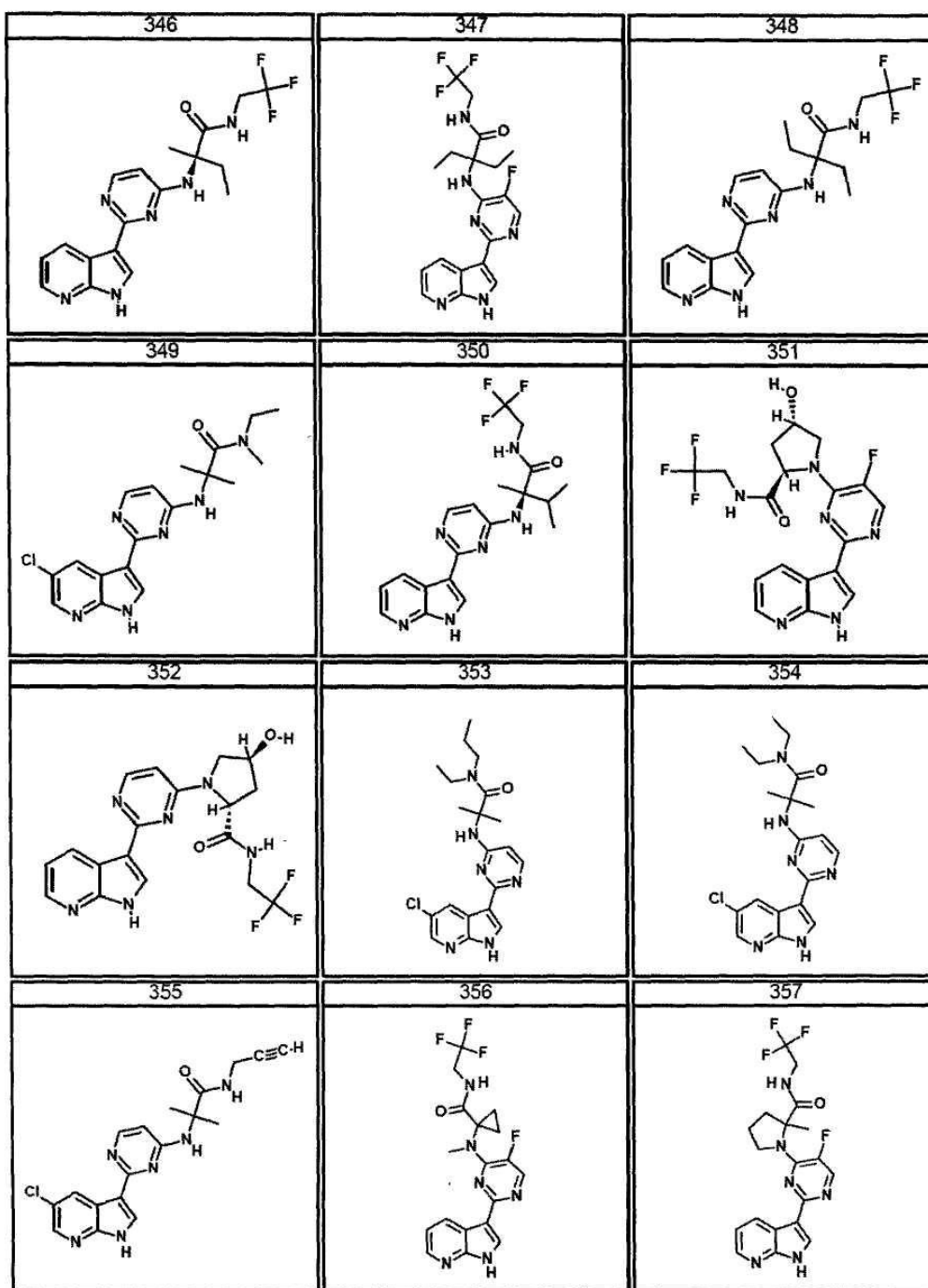


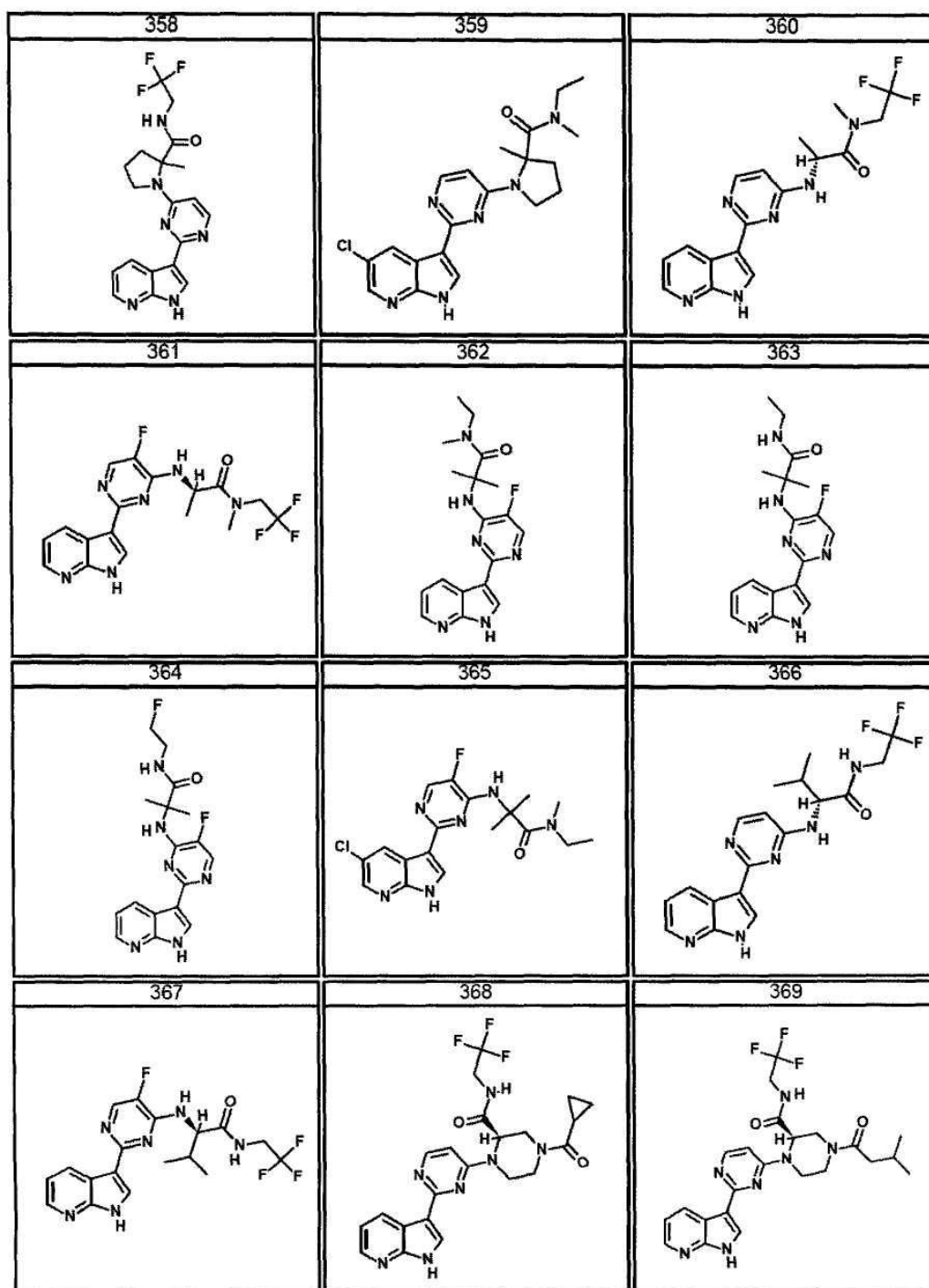
Таблица 3

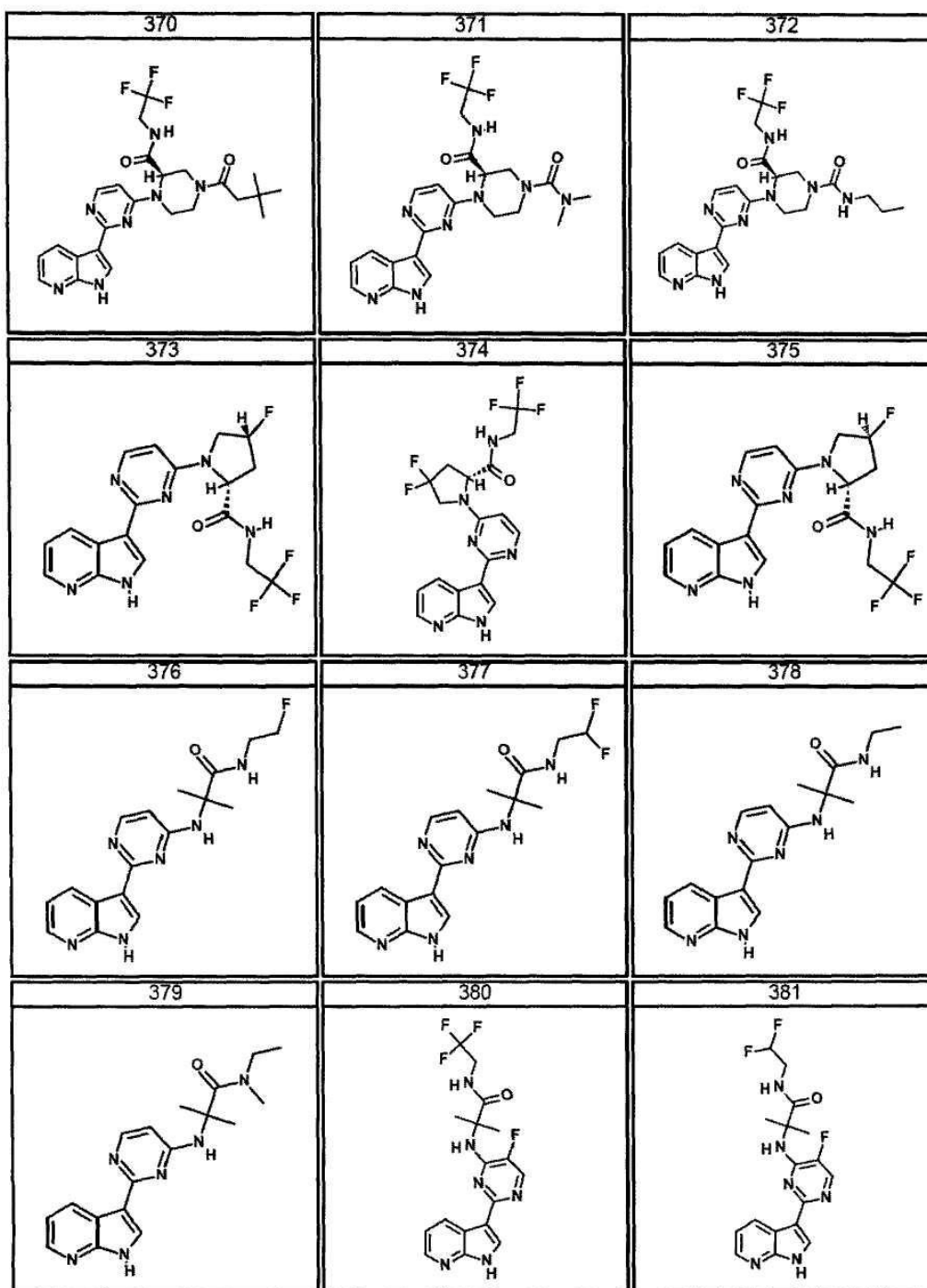
310	311	312
		
313	314	315
		
316	317	318
		
319	320	321
		



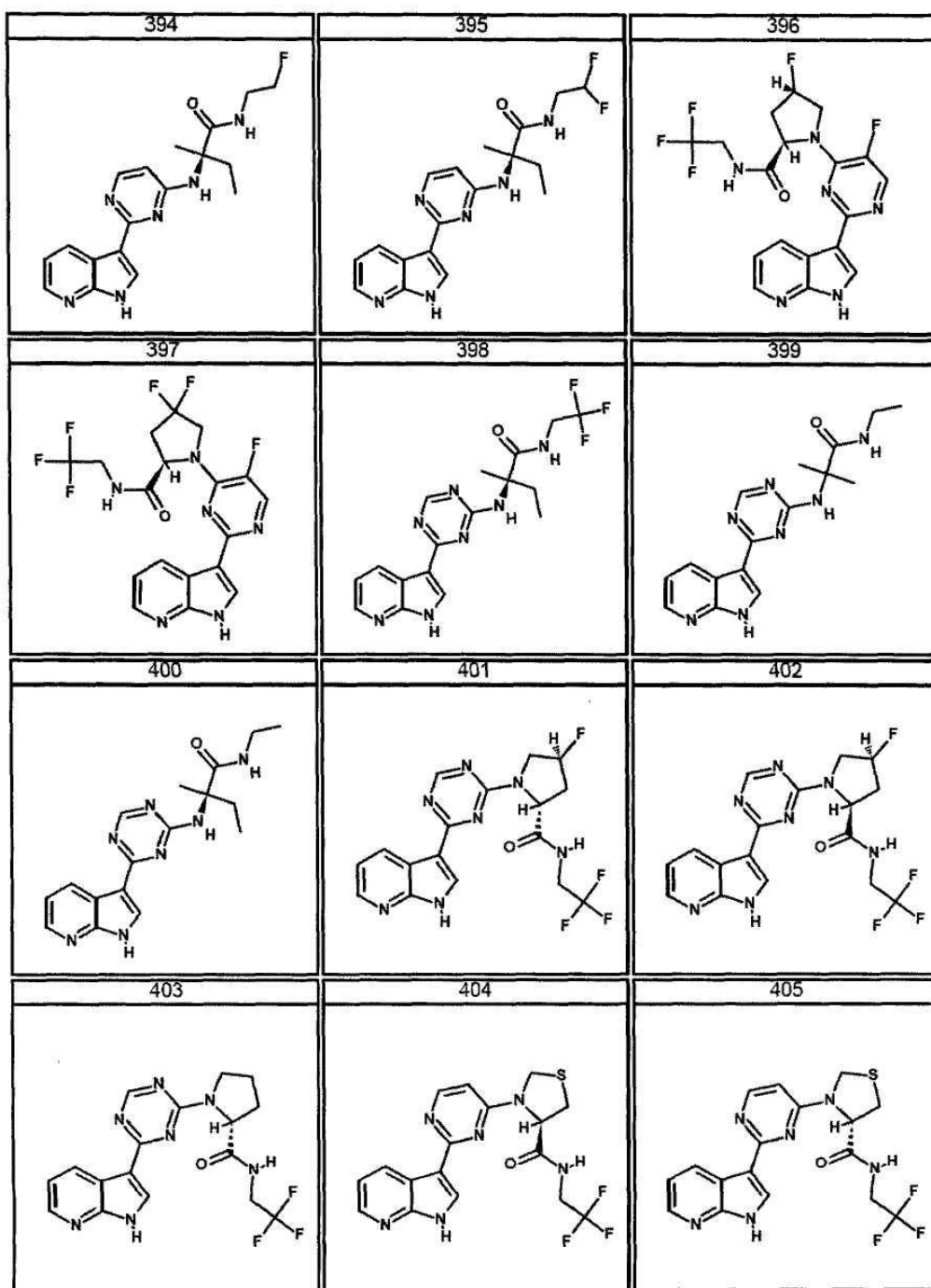








382	383	384
385	386	387
388	389	390
391	392	393



Застосування, рецептура і введення
Фармацевтично прийнятні композиції

[0159] В іншому варіанті втілення винахід пропонує фармацевтичну композицію, що містить сполуку, яка має формулу I, IA, IB, II чи III.

[0160] В іншому втіленні композиція додатково містить терапевтичний засіб, вибраний із хіміотерапевтичного чи анти-профілеративного засобу, протизапального засобу, імуномодельючого чи імуносупресивного засобу, нейротрофічного засобу, засобу для лікування серцевої хвороби, засобу для лікування кардіоваскулярної хвороби, засобу для лікування деструктивних кісткових

розладів, засобу для лікування печінкових хвороб, антивірусного засобу, засобу для лікування хвороб крові, засобу для лікування діабету чи засобу для лікування розладів, пов'язаних із імунодефіцитом.

[0161] За іншим втіленням винахід пропонує композицію, що містить сполуку за винаходом чи її фармацевтично прийнятну похідну й фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант чи наповнювач. Кількість сполуки в композиції така, щоб помітно пригнічувати протеїназу, зокрема кіназу з родини кіназ Януса, у біологічному зразку чи в пацієнта. Переважно, композицію за даним вина-

ходом виготовляють для введення пацієнту, якому потрібна ця композиція. Найбільш переважно, композицію за винаходом виготовляють для орального введення пацієнтові.

[0162] Термін "пацієнт", який тут використовують, означає тварину, переважно, ссавця, і, найбільш переважно, людину.

[0163] Відповідно, за іншим аспектом даного винаходу, пропонуються фармацевтично прийнятні композиції, що містять будь-які сполуки з описаних вище, і факультативно містять фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант чи наповнювач. У певних втіленнях ці композиції факультативно додатково містять один чи більше додаткових терапевтичних засобів.

[0164] Слід зазначити, що певні зі сполук за даним винаходом можуть існувати в вільній формі для лікування, чи, там, де це є прийнятним, як їхні фармацевтично прийнятні похідні. За даним винаходом, фармацевтично прийнятні похідні включають, але не обмежуються ними, фармацевтично прийнятні проліки, солі, ефіри, солі таких ефірів чи будь-які інші аддукти чи похідні, які, при введенні їх пацієнтові, який цього потребує, можуть забезпечити, прямо чи непрямо, описану тут сполуку чи її метаболіт чи залишок. Використовуваний тут термін "активний в якості інгібітору метаболіт чи залишок" означає, що метаболіт чи залишок є також інгібітором кінзи з родини кінз Януса.

[0165] Термін «фармацевтично прийнятна сіль», як він тут використовується, стосується таких солей, які, в межах здорового медичного глузду, придатні для використання в контакт з тканинами людини і тварин без небажаної токсичності, подразнення, алергічної реакції і т.п.

[0166] Фармацевтично прийнятні солі добре відомі спеціалістам і цій галузі.

Наприклад, S.M. Berge et al. детально описують фармацевтично прийнятні солі в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включені в опис за цим посиланням. Фармацевтично прийнятні солі сполук за цим винаходом включають такі, які походять від прийятних неорганічних і органічних кислот і основ. Прикладами фармацевтично прийятних нетоксичних солей можуть бути солі аміногруп, утворені з неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота і хлорна кислота, або з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота чи маленова кислота, або шляхом використання інших методів, відомих в цій галузі, таких як іонний обмін. Інші фармацевтично прийнятні солі включають адипат, альгінат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бісульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентапропіонат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, формат, фумарат, глюкогептонат, гліцерофосфат, глюконат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гідройодид, 2-гідроксиптансульфонат, лактобіонат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансу-

льфонат, 2-нафталенсульфонат, нікотинат, нітрат, олеат, оксалат, пальмітат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, фосфат, пікрат, півалат, пропіонат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тіоціанат, р-толуолсульфонат, ундеканат, валерат і т.п. Солі, похідні від прийятних основ, включають солі лужних металів, лужноземельних металів, амонію і $N^+(C_{1-4}алкіл)_4$. Цей винахід охоплює також кватернізацію будь-яких основних, вміщуючих азот груп сполук, розкритих в цьому описі. За допомогою такої кватернізації можуть бути одержані водорозчинні, розчинні в олії чи дисперсні продукти. Показові солі лужних і лужноземельних металів включають солі натрію, літію, калію, кальцію, магнію і т.п. Ще інші фармацевтично прийнятні солі включають, у відповідних випадках, нетоксичні катіони амонію, четвертинного амонію й аміну, утворені за допомогою протионів, такі як галід, гідроокис, карбоксилат, сульфат, фосфат, нітрат, низькоалкільний сульфатал і арилсульфонат.

[0167] Як вже описувалось вище, фармацевтично прийнятні композиції за цим винаходом додатково містять фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант чи наповнювач, які включають будь-які і всі розчинники, розріджувачі чи інші рідкі носії, допоміжні речовини для отримання дисперсії чи суспензії, поверхнево активні агенти, ізотонічні агенти, згущувачі чи емульгатори, консерванти, тверді носії, мастила і т.п., що підходить для даної конкретної дозової форми. В книзі Remington "Pharmaceutical Sciences", 16 видання, E.W.Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) описані різноманітні носії, які застосовуються в рецептурі фармацевтично прийятних композицій, і відомі способи їх приготування. Крім випадків, коли звичайне середовище-носіє є несумісним зі сполуками за цим винаходом, маючи небажаний біологічний вплив чи якось по-іншому взаємодіючи погіршуючим чином з будь-якими компонентами фармацевтично прийнятої композиції, вважається, що його використання входить в об'єм цього винаходу.

[0168] Деякі приклади матеріалів, які можуть слугувати фармацевтично прийнятними носіями, включають, не обмежуючись ними, іонообмінні матеріали, глинозем, стеарат алюмінію, лецитин, сироваткові протеїни, такі як альбумін сироватки людини, буферні речовини, такі як фосфати, гліцин, сорбінова кислота чи сорбіт калію, парціальні гліцеридні суміші насичених рослинних жирних кислот, вода, солі електролітів, такі як сульфат протаміну, гідрофосфат натрію, гідрофосфат калію, хлорид натрію, солі цинку, колоїдний кремнезем, трисилікат магнію, полівініл піролідон, поліакрилати, віск, поліетилен-поліоксипропілен-блокполімери, ланолін, цукрі, такі як лактоза, глюкоза і сахароза, крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль, целюлоза і її похідні, такі як натрійкарбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза і ацетат целюлози; порошкоподібний трагакант, солод, желатин, тальк; наповнювачі, такі як масло какао й віск для супозиторіїв, олії, такі як арахісова олія, бавовняна олія, соняшникова олія, кунжутна олія, оливкова олія, куку-

рудзяна олія й соєва олія; гліколі, такі як поліетиленгліколь чи пропіленгліколь; ефіри, такі як етилолеат і етиллаурат; агар; буферні агенти, такі як гідроокис магнію й гідроокис алюмінію; альгінова кислота; очищена від пірогенів вода; ізотонічний сольовий розчин; розчин Рінгера; етиловий спирт і фосфатні буферні розчини, а також інші нетоксичні сумісні мастильні матеріали, такі як натрію лаурилсульфат і магнію стеарат, барвники, вивільнюючі агенти, покривні агенти, підсолоджувачі, ароматизатори, смакові речовини, консерванти й антиоксиданти також можуть бути присутніми в композиції на розсуд того, хто складає рецептуру.

[0169] Використовуваний тут термін "вимірюване пригнічення" означає вимірювану зміну в активності кінази, зокрема активності JAK-кінази, між зразком, що містить сполуку за даним винаходом, і еквівалентним зразком, що містить JAK-кіназу при відсутності вказаної сполуки.

[0170] Композиції за даним винаходом можна вводити орально, парентерально, за допомогою інгаляційного спрею, локально, ректально, назально, буккально, вагінально чи за допомогою імплантованого резервуара. Використовуваний тут термін "парентеральний" включає підшкірну, внутрішньовенну, внутрішньом'язову, внутрішньосуглобову, внутрішньосиновіальну, внутрішньогрудну, інтратекальну, внутрішньоочну, внутрішньопечінкову, внутрішньочерепну ін'єкцію чи ін'єкцію в пошкоджений орган чи методики впливання. Переважно, композиції вводять орально, інтраперитонеально чи внутрішньовенно. Стерильні форми композицій за винаходом для ін'єкцій можуть бути водними чи масляними суспензіями. Ці суспензії можуть складатися за відомими методиками з використанням придатних диспергуючих чи зволожуючих агентів і суспендуючих агентів. Стерильний ін'єкційний препарат може бути також стерильним розчином для ін'єкцій, суспензією чи емульсією в нетоксичному, парентерально прийнятному розріджувачі чи розчиннику, наприклад як розчин в 1,3-бутандіолі. Серед прийнятних наповнювачів і розчинників, що можуть бути використані, є вода, розчин Рінгера, фармацевтично чистий і ізотонічний розчин натрію хлориду. Крім цього, стерильні жирні (нелетучі) олії широко застосовуються в якості розчинника чи середовища для суспендування.

[0171] З цією метою може використовуватись будь-яка чиста жирна олія, включаючи синтетичні моно- чи дигліцериди. Жирні кислоти, такі як олеїнова кислота та її гліцеринові похідні, використовуються при виготовленні ін'єкцій, а також натуральні фармацевтично прийнятні олії, такі як оливкова олія чи рицинова олія, особливо в поліоксietилованих варіантах. Ці олійні розчини чи суспензії можуть також містити довголанцюжковий спиртовий розчинник чи диспергатор, такий як карбоксиметилцелюлоза чи подібні диспергуючі агенти, які звичайно використовують при виготовленні фармацевтично прийнятних дозових форм, включаючи емульсії і суспензії. Інші звичайні поверхнево активні речовини, такі як Tweens, Spans та інші емульгатори чи біологічно прийнятні підсилювачі, які звичайно використо-

вують при виготовленні фармацевтично прийнятних твердих, рідких чи інших дозових форм, можна використати при виготовленні лікарського засобу.

[0172] Фармацевтично прийнятні композиції за винаходом можна вводити орально в будь-якій орально придатній дозовій формі, які включають, але не обмежуються ними, капсули, пігулки, водні суспензії чи розчини. В разі використання пігулок для орального введення звичайно використовувані носії включають лактозу і крохмаль. Звичайно додають мастильні агенти, такі як стеарат магнію. Для орального введення у формі капсул корисні розріджувачі включають лактозу й сухий крохмаль. Коли для орального використання потрібні водні суспензії, активний інгредієнт комбінують із емульгаторами й суспендуючими агентами. За бажанням, можуть бути додані певні підсолоджувачі, барвники чи смакові агенти.

[0173] Альтернативно, фармацевтично прийнятні композиції за винаходом можна вводити в формі супозиторіїв для ректального введення. Їх можна виготовити змішуванням агента з придатним не подразнюючим наповнювачем, який є твердим при кімнатній температурі й плавиться в товстій кишці з вивільненням ліків. Такі матеріали включають какаову олію, бджолиний віск і поліетиленгліколі.

[0174] Фармацевтично прийнятні композиції за винаходом можна також наносити локально, особливо коли ціллю лікування є ділянки чи органи, які легко доступні для локального лікування хвороб, які включають хвороби очей, шкіри чи нижнього кишкового тракту. Для таких ділянок чи органів легко виготовити придатний засіб для локального використання.

[0175] Для місцевого використання для нижнього кишкового тракту може бути ефективним лікарський засіб у формі ректального супозиторію (дивись вище) чи засіб, придатний для введення за допомогою клізми. Можна також використовувати місцеві трансдермальні пов'язки.

[0176] Фармацевтично прийнятні композиції для місцевого використання можуть бути виготовлені у вигляді придатної мазі, що містить активний компонент, суспендований чи розчинений в одному чи кількох носіях. Носії для місцевого введення сполук за винаходом включають, але не обмежуються ними, мінеральну олію, рідкий вазелін, медичний вазелін, пропіленгліколь, поліоксietилен, поліоксипропіленову сполуку, емульгуючий віск і воду. Альтернативно, фармацевтично прийнятні композиції можуть бути виготовлені в придатному лосьйоні чи кремні, що містить активні компоненти, суспендовані або розчинені в одному чи кількох фармацевтично придатних носіях. Придатні носії включають, але не обмежуються ними, мінеральну олію, сорбітмоностеарат, полісорбат 60, цетилефірний віск, цетеарильний спирт, 2-октилдодеканол, бензиловий спирт і воду.

[0177] Фармакологічно прийнятні композиції для офтальмологічного використання можуть бути виготовлені, наприклад, як мікронізовані суспензії в ізотонічному, з відрегульованою рН,

стерильному сольовому чи іншому водному розчині, або, переважно, як розчини в ізотонічному, з відрегульованою рН, стерильному сольовому чи іншому водному розчині з чи без консерванту, такого як хлоридбензилалконій. Альтернативно, фармацевтично прийнятна композиція для офтальмологічного використання може бути виготовлена в вигляді мазі, такої як вазелін. Фармацевтично прийнятні композиції за винаходом можна також вводити у вигляді назального аерозолю чи інгаляції, такі композиції виготовляють за добре відомими в цій галузі методиками. Вони можуть бути виготовлені як розчини в сольовому розчині з використанням бензилового спирту чи інших придатних консервантів, підсилювачів всмоктування для збільшення притоку активної сполуки, фторвуглеводнів і/або інших звичайних розчинників чи диспергуючих агентів.

[0178] Найбільш переважно, фармацевтично прийнятні композиції за винаходом виготовляти для орального введення.

[0179] Рідкі дозові форми для орального введення включають, але не обмежуються ними, фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи і еліксири. На додаток до активних сполук рідкі дозові форми можуть містити інертні розріджувачі, що є загальновідомими в цій галузі, такі як, наприклад, вода чи інші розчинники, агенти для солюбілізації і емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, олії (зокрема, бавовняна, арахісова, кукурудзяна, оливкова, касторова, кунжутна олії, олія з проростків), гліцерин, тетрагідрофурфуриловий спирт, поліетиленгліколи, жирно-кислотні ефіри сорбіту, а також їх суміші. Крім інертних розріджувачів, оральні композиції можуть включати також ад'юванти, такі як змочувальні речовини, агенти для емульгації та суспендування, підсолджуючі, смакові та ароматизуючі агенти.

[0180] Ін'єкційні препарати, наприклад стерильні водні чи олійні суспензії для ін'єкції, можуть створюватись у відповідності до відомих в цій галузі способів з використанням змочувальних агентів та агентів, що полегшують отримання суспензій і дисперсій. Стерильний ін'єкційний препарат може бути також стерильним розчином для ін'єкцій, суспензією чи емульсією в нетоксичному, парентерально прийнятному розріджувачі чи розчиннику, наприклад як розчин в 1,3-бутандіолі. Серед прийнятних наповнювачів і розчинників, що можуть бути використані, є вода, розчин Рінгера, фармацевтично чистий і ізотонічний розчин натрію хлориду. Крім цього, стерильні жирні (нелетучі) олії широко застосовуються в якості розчинника чи середовища для суспендування. З цією метою може використовуватись будь-яка чиста жирна олія, включаючи синтетичні моно- чи дигліцериди. Крім того, при виготовленні ін'єкцій використовуються жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

[0181] Ін'єкційні препарати можна стерилізувати, наприклад, фільтрацією через фільтр, що

затримує бактерії, чи шляхом додавання стерилізуючих агентів у вигляді стерильних твердих композицій, які перед використанням розчиняють чи диспергують у стерильній воді чи іншому стерильному середовищі для ін'єкцій.

[0182] Щоб пролонгувати дію сполуки за цим винаходом часто бажано уповільнити її всмоктування після підшкірної чи внутрішньом'язової ін'єкції. Цього можна досягти шляхом використання рідкої суспензії або кристалічного чи аморфного матеріалу з низькою розчинністю у воді. Швидкість всмоктування такої сполуки тоді залежить від швидкості її розчинення, яка, в свою чергу, може залежати від розміру кристалів чи кристалічної форми. Як варіант, уповільнене всмоктування парентерально введеної сполуки може досягатись її розчиненням чи суспендуванням в олійному середовищі. Ін'єкційні препарати у вигляді депо виготовляються шляхом створення мікроінкапсульованої матриці сполуки в полімерах, що здатні біологічно розкладатись, таких як поліактид-полігліколід. В залежності від співвідношення сполуки і полімеру і природи конкретного полімеру, який використовується, можна контролювати швидкість вивільнення активної сполуки. Приклади інших полімерів, що здатні біологічно розкладатись, включають полі(ортоефіри) і полі(ангідриди). Ін'єкційні препарати у вигляді депо виготовляються також шляхом включення сполуки в ліпосоми чи мікроемульсії, що є сумісними з тканинами тіла.

[0183] Композиції для ректального чи вагінального введення - це переважно супозиторії, які можна отримати, змішуючи сполуки за цим винаходом із прийнятними не подразнюючими наповнювачами, такими як какаова олія, поліетиленгліколь чи віск для супозиторіїв, які є твердими при температурі навколишнього середовища й рідкими при температурі тіла, отже, плавляться в прямій кишці чи піхві з вивільненням активної сполуки.

[0184] Тверді дозові форми для орального введення включають капсули, таблетки, пігулки, порошки і гранули. У таких твердих дозових формах активна сполука змішується з щонайменше одним інертним, фармацевтично прийнятним наповнювачем або носієм, таким як натрію цитрат чи кальцію фосфат, та/або а) наповнювачами чи сухими розріджувачами, такими як крохмалі, лактоза, глюкоза, сахароза, манітол і кремнієва кислота; б) зв'язувальними агентами, такими як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгінати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза й гуміарабік; с) зволожувачами, такими як гліцерин; d) агентами для дезінтеграції, такими як агар-агар, кальцію карбонат, картопляний крохмаль чи крохмаль із тапіоки, альгінова кислота, деякі силікати й натрію карбонат; е) агентами, що вповільнюють розчинення, такими як парафін; f) агентами, що прискорюють всмоктування, такими як сполуки четвертинного амонію; g) змочувальними агентами, такими як, наприклад, цетиловий спирт і гліцерину моностеарат; h) абсорбентами, такими як каолін і бентоніт; та i) мастильними агентами, такими як тальк, кальцію стеарат, магнію сте-

арат, тверді поліетиленгліколі, натрію лаурилсульфат та їхні суміші. У випадку капсул, таблеток і пігулок дозова форма може включати також буферні агенти.

[0185] Тверді композиції подібного типу також можуть використовуватись як наповнювачі в капсулах із твердого чи м'якого желатину з використанням таких інгредієнтів, як лактоза чи молочний цукор, а також поліетиленгліколі з високою молекулярною вагою і т.п. Тверді дозові форми у вигляді таблеток, драже, капсул, пігулок і гранул можуть мати покриття чи оболонку, таку як ентérosолюбільне покриття і інші покриття, добре відомі в цій галузі. Факультативно вони можуть містити агенти для глушення (непрозорості) і можуть мати такий склад, який забезпечує вивільнення активного інгредієнта тільки, або переважно, в певній частині кишкового тракту (в тому числі уповільнене вивільнення). Приклади композицій для покриття, які можуть бути використані, включають полімерні речовини і віск. Тверді композиції подібного типу можуть використовуватись також як наповнювачі в твердих і м'яких желатинових капсулах з використанням таких інгредієнтів, як лактоза чи молочний цукор, а також поліетиленгліколі з високою молекулярною вагою і т.п.

[0186] Активні сполуки можуть бути також у мікроінкапсульованій формі з одним чи більше наповнювачами, як відмічалось вище. Тверді дозові форми у вигляді таблеток, драже, капсул, пігулок і гранул можуть мати покриття чи оболонку, таку як ентérosолюбільне покриття, покриття для контрольованого вивільнення та інші покриття, добре відомі в цій галузі. В таких твердих дозових формах активна сполука може змішуватись з принаймні одним інертним розріджувачем, таким як сахароза, лактоза чи крохмаль. Такі дозові форми можуть також містити, і це є нормальною практикою, додаткові речовини, крім інертних розріджувачів, наприклад мастильні речовини для таблетування і інші допоміжні агенти для полегшення таблетування, такі як магнію стеарат і мікрокристалічна целюлоза. У випадку капсул, таблеток і пігулок дозові форми можуть містити також буферні агенти. Факультативно вони можуть містити агенти для глушення (непрозорості) і можуть мати такий склад, який забезпечує вивільнення активного інгредієнта тільки, або переважно, в певній частині кишкового тракту (в тому числі уповільнене вивільнення). Приклади композицій для покриття, які можуть бути використані, включають полімерні речовини і віск.

[0187] Дозові форми для місцевого і трансдермального введення сполуки за цим винаходом включають мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, порошки, розчини, аерозолі, засоби для інгаляції чи пластирі. Активний компонент в стерильних умовах змішується з фармацевтично прийнятним носієм, а також з консервантами чи буферами, якщо вони потрібні. Офтальмологічні препарати, очні краплі і вушні краплі також входять в об'єм захисту. До того ж, цей винахід охоплює використання трансдермальних накладок, які мають додаткову перевагу - забезпечують контрольовану

доставку активної сполуки в організм. Такі дозові форми можна отримати шляхом розчинення чи диспергування такої сполуки в прийнятному середовищі. Підсилювачі всмоктування також можуть використовуватись для збільшення притоку активної сполуки через шкіру. Швидкість можна контролювати за допомогою спеціальної мембрани, або шляхом диспергування такої сполуки в полімерній матриці чи гелі.

[0188] Сполуки за цим винаходом переважно випускаються в дозованій одиничній формі для легкості введення та однорідності дози. Вираз "дозована одинична форма", як він тут використовується, стосується фізично дискретної одиниці препарату, яка підходить пацієнту, що лікується. Однак має бути зрозумілим, що питання про загальну добову дозу сполук і композицій за цим винаходом буде вирішувати лікуючий лікар, виходячи з міркувань здорового медичного глузду. Конкретний ефективний рівень дози для кожного конкретного пацієнта чи організму буде залежати від широкого кола чинників, включаючи розлад, який лікується, і тяжкість цього розладу; активність конкретної сполуки, яка використовується; конкретної композиції, яка використовується; вік, маса тіла, загальне здоров'я, стать і раціон харчування даного пацієнта; час уведення, шлях уведення й швидкість екскреції даної сполуки; тривалість лікування; препарати, що використовуються в комбінації чи одночасно з даною сполукою, і подібні чинники, добре відомі в галузі медицини.

[0189] Кількість сполук за винаходом, яка може бути скомбінована з матеріалами-носіями для виготовлення композиції в дозованій одиничній формі, буде змінюватися в залежності від пацієнта, якого лікують, зокрема, від виду введення. Переважно, композиції слід складати так, щоб пацієнту, якому вводять цю композицію, могла бути введена доза інгібітору між 0,01 -100 мг/кг маси тіла на добу.

[0190] У залежності від конкретного стану чи хвороби, яку слід лікувати або попереджувати, у композиції за винаходом можуть міститись додаткові терапевтичні засоби, які, звичайно, вводять для лікування чи попередження цього стану. Додаткові терапевтичні агенти, які, звичайно, вводять для лікування чи профілактики якоїсь конкретної хвороби чи стану, відомі як такі, що "відповідають хвороби чи стану, які лікуються".

[0191] Наприклад, хіміотерапевтичні засоби чи інші анти-проліферативні засоби можуть бути скомбіновані зі сполуками даного винаходу для лікування проліферативних захворювань і раку. Приклади відомих терапевтичних засобів включають, але не обмежуються ними, Gleeevec™, адриаміцин, дексаметазон, вінкрисін, циклофосфамід, фторурацил, топотекан, таксол, інтерферони й платинові похідні.

[0192] Інші приклади препаратів, з якими інгібітори за цим винаходом можуть комбінуватись, включають, не обмежуючись ними, ліки від хвороби Альцгеймера, такі як Аріцепт® і Ексцелон®; ліки від хвороби Паркінсона, такі як Л-ДОПА/карбідопа, ентакапоне, ропінірол, праміпе-

ксол, бромокріптин, перголід, трігексефендил і амантадин; ліки для лікування розсіяного склерозу (РС), такі як бета інтерферон (наприклад, Аво-некс® і Ребіт®), Сорахон® і мітоксантрон; препарати для лікування астми, такі як альбутерол і Singulair, препарати для лікування шизофренії, такі як зипрекса, ріспердал, сероквел і галоперидол; протизапальні препарати, такі як кортикостероїди, блокатори TNF, IL-1 RA, азатіоприн, циклофосфамід і сульфасалазин; імуномодуляторні й імуносупресивні препарати, такі як циклоспорин, такролімус, рапаміцин, мікофенолат мофетил, інтерферони, кортикостероїди, циклофосфамід, азатіоприн і сульфасалазин; нейротрофічні фактори, такі як інгібітори ацетилхолінестерази, інгібітори MAO, інтерферони, антиконвульсанти, блокатори іонних каналів, рилузол, і препарати для лікування хвороби Паркінсона; препарати для лікування серцево-судинної хвороби, такі як бета-блокатори, інгібітори АХЕ, діуретики, нітрати, блокатори кальцевих каналів і статини; препарати для лікування хвороби печінки, такі як кортикостероїди, холестирамін, інтерферони й антивірусні препарати; препарати для лікування розладів крові, такі як кортикостероїди, протилейкеміїні препарати й фактори росту; і препарати для лікування імунодефіцитних розладів, такі як гаммаглобулін.

[0193] Кількість додаткового терапевтичного препарату, присутнього в композиціях за цим винаходом, буде не більшою, ніж та його кількість, яка, звичайно, вводиться в будь-якій композиції, що містить цей терапевтичний препарат як єдиний активний агент. Переважно кількість додаткового терапевтичного препарату в композиціях за цим винаходом буде в межах від 50% до 100% від тієї кількості, яка, звичайно, присутня в будь-якій композиції, що містить цей терапевтичний препарат як єдиний активний агент.

Використання сполук і композицій

[0194] В одному із втілень винахід пропонує спосіб пригнічення активності JAK-кінази в пацієнта, що містить введення вказаному пацієнту сполуки чи композиції за даним винаходом.

[0195] В іншому втіленні винахід пропонує спосіб лікування чи полегшення тяжкості стану чи хвороби у пацієнта, які опосередковані JAK-кіназою. Вираз "опосередковані JAK-кіназою", як він тут використовується, означає будь-яку хворобу чи інший хворобливий стан, в якому, як відомо, грають роль кінази з родини кіназ Януса, зокрема JAK2 чи JAK3. В іншому втіленні винахід пропонує спосіб лікування хвороби, що опосередкована JAK3-кіназою. Такі стани включають, без обмежень, імунні відгуки, такі як алергія чи гіперчутливість I типу, астма, автоімунні захворювання, такі як відторгнення трансплантату, хвороба "трансплантат проти хазяїна", ревматоїдний артрит, аміотрофічний латеральний склероз і розсіяний склероз; нейродегенеративні розлади, такі як спадковий аміотрофічний латеральний склероз (FALS), а також щільні й гематологічні злоякісні утворення, такі як лейкомія й лімфома.

[0196] Згідно із ще одним аспектом цього винаходу, пропонується спосіб лікування чи змен-

шення тяжкості хвороби, вибраної із проліферативного розладу, серцевого розладу, нейродегенеративного розладу, автоімунного розладу, стану, пов'язаного із трансплантацією органів, запального розладу, імунного розладу чи імунологічно опосередкованого розладу, який передбачає введення суб'єкту, який того потребує, сполуки або композиції за винаходом.

[0197] Ще водному втіленні спосіб включає додатковий етап уведення вказаному пацієнту додаткового терапевтичного засобу, вибраного з хіміотерапевтичного чи антипроліферативного засобів, протизапального засобу, імуномодуляторного чи імуносупресивного препарату, нейротрофічного фактору, засобу для лікування серцево-судинної хвороби, засобу для лікування діабету, засобу для лікування імунодефіцитного розладу, де вказаний додатковий терапевтичний засіб придатний для хвороби, що підлягає лікуванню, і цей додатковий терапевтичний засіб вводять разом із вказаною композицією як дозовану одиничну форму чи окремо від вказаної композиції як частку багатодозової форми.

[0198] В іншому втіленні хворобою чи розладом є алергія, реакції гіперчутливості I типу, астма, діабет, хвороба Альцгеймера, хвороба Хантінгтона, хвороба Паркінсона, слабоумство, опосередковане СНІДом, аміотрофічний латеральний склероз (ALS, хвороба Лу Гехріга), розсіяний склероз (MS), шизофренія, кардіоміоцитна гіпертрофія, реперфузія/ішемія, інсульт, алопеція, відторгнення трансплантату, хвороба "трансплантат проти хазяїна", ревматоїдний артрит, аміотрофічний латеральний склероз і розсіяний склероз; а також щільні й гематологічні злоякісні утворення, такі як лейкомія й лімфома. Ще в одному втіленні вказаною хворобою чи розладом є астма. В іншому втіленні вказана хвороба чи розлад є відторгненням трансплантату. В іншому втіленні вказана хвороба чи розлад є ревматоїдним артритом.

[0199] В іншому втіленні сполуку чи композицію за винаходом можна використати для лікування мієлопрофілеративного розладу. В одному з втілень таким мієлопрофілеративним розладом є справжня поліцитемія, есенціальна тромбocyтopenія чи хронічний ідіопатичний мієлофіброз. В іншому втіленні мієлопрофілеративним розладом є мієлоїдна метаплазія з мієлофіброзом, хронічна мієлоїдна лейкомія (CML), хронічна мієломонocyтарна лейкомія, хронічна еозинофільна лейкомія, гіперосмічний синдром, системна мастocyтна хвороба, атипова CML чи дитяча мієломонocyтна лейкомія.

[0200] В іншому втіленні винахід пропонує використання сполуки формул I, IA, IB, II чи III для лікування хвороб, опосередкованих JAK - кіназами. Ще в одному втіленні винахід пропонує використання вказаної сполуки для лікування будь-яких хвороб, які обговорювалися вище. В іншому втіленні винахід пропонує використання сполуки формул I, IA, IB, II чи III для виготовлення медикаментів для лікування хвороби, опосередкованої JAK-кіназою. Ще в одному втіленні винахід пропонує використання вказаної сполуки для вигото-

влення медикаменту для лікування будь-яких хвороб, які обговорювалися вище.

[0201] Ще один аспект цього винаходу стосується способу пригнічення активності JAK-кінази в біологічному зразку, при цьому спосіб включає контактування вказаного біологічного зразка зі сполукою або композицією за винаходом.

[0202] Термін "біологічний зразок", як він тут використовується, означає *ex vivo* зразок і включає, без обмеження, клітинні культури чи їхні екстракти; зразки тканин чи органів чи їхні екстракти; біопсійний матеріал, одержаний від ссавця чи його екстракти, а також кров, слина, сеча, фекалії, сперма, сльози чи інші виділення чи їхні екстракти.

[0203] Пригнічення активності кінази, зокрема активності JAK-кінази, в біологічному зразку є корисним для багатьох цілей, які відомі для фахівця в даній галузі. Приклади таких цілей включають, але не обмежуються ними, переливання крові, трансплантацію органів, збереження біологічних зразків і біологічні дослідження.

[0204] У певних втіленнях даного винаходу "ефективна кількість" сполуки чи фармацевтично прийнятної композиції - це кількість, що є ефективною для лікування чи пом'якшення тяжкості однієї чи декількох із вказаних вище хвороб. Сполуки й композиції, згідно зі способом даного винаходу, можуть вводитися з використанням будь-якої кількості й будь-яким шляхом введення, які є ефективними для лікування чи пом'якшення тяжкості розладу чи хвороби. Точна потрібна кількість буде варіюватися від об'єкта до об'єкта в залежності від його виду, віку й загального стану об'єкта, тяжкості інфекції, конкретного засобу, шляху його введення і т.п.

[0205] В альтернативному втіленні способи за даним винаходом містять додаткову стадію окремого введення вказаному пацієнту додаткового терапевтичного агента. Коли ці додаткові агенти вводять пацієнту окремо, вони можуть вводитися пацієнтові до, разом чи після введення композицій за даним винаходом.

[0206] Сполуки за даним винаходом чи відповідні фармацевтичні композиції можна використовувати для покриття медичного приладу, що імплантується, такого як протези, штучні клапани, імплантовані тканини, стенти й катетери. Судинні

стенти, наприклад, використовували для подолання рестенозу (повторного звужування стінок судин після травми). Однак, пацієнти, що використовують стенти чи інші імплантовані прилади, ризкують наразитися на створення тромбів чи на активацію тромбоцитів. Такі небажані ефекти можна усунути чи пом'якшити попереднім покриттям пристрою фармацевтичною композицією, що містить сполуку за винаходом.

[0207] Прийнятні покриття й загальні методи виготовлення покритих імплантуємих приладів описані в патентах США 6,099,562; 5,886,026; і 5,304,121. Покриття являють собою звичайні біосумісні полімерні матеріали, такі як гідрогелевий полімер, поліметилдизилоксан, полікапролактон, поліетиленгліколь, полімолочну кислоту, етиленвінілацетат і їхні суміші. Покриття можуть бути факультативно додатково покриті прийнятною поверхневою оболонкою із фторсилікону, полісахаридів, поліетиленгліколю, фосфоліпідів чи їхньою комбінацією, щоб забезпечити композиції потрібні параметри вивільнення. Імплантуємі пристрої, які покриті сполукою за винаходом, є іншим втіленням даного винаходу. Сполуки можна також нанести на медичні засоби, що імплантують, такі як гранули, чи об'єднати з полімером чи іншою молекулою, щоб забезпечити "депо ліків", що дозволяє лікам вивільнятися протягом більш довгого часу, ніж при введенні водного розчину ліків.

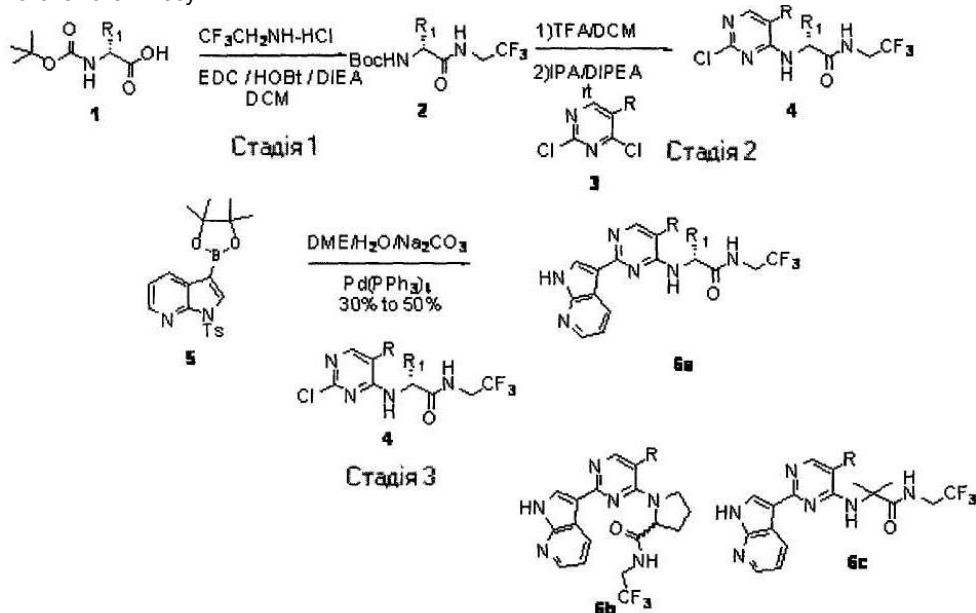
Методологія синтезу й характеристика сполук

[0208] Взагалі, сполуки за даним винаходом можуть бути виготовлені способами, що є відомими фахівцям у даній галузі для аналогічних сполук, чи способами, що описані в Прикладах нижче. Дивись, наприклад, приклади, що описані в WO 2005/095400, яка включена тут у цілому як посилання.

[0209] Усі посилання в Прикладах включені до опису як посилання. Всі використані тут аббревіатури, символи й назви відповідають тим, що використовуються в сучасній науковій літературі. Дивись, наприклад, публікацію Janet S. Dodd, ed., The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors, 2nd Ed., Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997, що включена тут у цілому як посилання.

Приклади

Приклад 1: Виготовлення сполук за винаходом
Загальна схема синтезу



Стадія 1

[0210] До розчину Вос-валіну (1; R₁ - Me; 3,8 г, 0,02 мол), EDC (4,63 г, 0,024 мол), HOBT (4,0 г, 0,026 мол), DIEA (10,5 мл, 0,06 мол) в 100 мл DCM, що перемішують, додають трифторетиламін HCl (2,92 г, 0,022 мол). Реакційну суміш перемішують протягом 16 годин. Її концентрують до сухості й знов розчиняють в EtOAc, промивши послідовно 0,5N HCl, насиченим водним розчином NaHCO₃ і розсол. Органічний шар висушують (Na₂SO₄) і концентрують у вакуумі, щоб одержати 5,4 г (98%) сполуки 2 у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 2

[0211] Знімають захист зі сполуки 2 (5,32 г, 0,0197 мол) за допомогою 1:1 суміші DCM/TFA із часом утримання 45 хв. Концентрування до сухості дає проміжний амін, який використовують прямо для наступної стадії. Суміш 5-фтор-2,4-дихлорпіримідину (3; R - F; 3,28 г, 0,0197 мол), TFA сіль неочищеного аміну (5,25 г, 0,0197 мол) і DIEA (10,27 мл, 0,059 мол) перемішують в ізопропанолі із часом утримання 16 годин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі й знов розчиняють в EtOAc, промивши послідовно 0,5N HCl, насиченим водним розчином NaHCO₃ і розсол. Органічний шар висушують (Na₂SO₄) і концентрують у вакуумі, щоб одержати сиру олію, яку піддають хроматографії (50% EtOAc / 50% гексанів), щоб одержати бажану сполуку 4.

Стадія 3

[0212] Суміш сполуки 5 (30 мг, 0,075 ммол; виготовлена відповідно до WO 2005/095400), 4 (23 мг, 0,075 ммол), Pd (Ph₃P)₄ (9 мг, 0,0078 ммол) і карбонату натрію 2M (115 мкл, 0,23 ммол) в 1 мл DME нагрівають у мікрохвильовій печі при

150°C протягом 10 хвилин. Реакційну суміш фільтрують через насадний шар силікагелю з 30% EtOAc-70% гексанів у якості елюенту, щоб одержати, після концентрування до сухості, сиру проміжну сполуку, яку безпосередньо використовують на наступній стадії.

[0213] Сиру проміжну сполуку розчиняють в 1 мл сухого метанолу й додавають 200 uL метоксиду натрію в метанолі 25%. Реакційну суміш перемішують при 60°C протягом 1 години й різко охолоджують 6N HCl (154 uL). Суміш висушують у потоці азоту й очищують за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою (10-60 MeCN/ вода з 0,5% TFA), щоб одержати бажаний матеріал формули 6a.

[0214] Сполуки формул 6b і 6c можна виготовити аналогічним шляхом із використанням придатних вихідних реагентів. Наприклад, сполуку формули 6b можна одержати, підставляючи трет-бутил 2-(2,2,2-трифторетилкарбамоїл) піролідін-1-карбоксилат в сполуку 1, в той час як сполуку формули 6c можна одержати, підставляючи в сполуку 1 трет-бутил 2-(2,2,2-трифторетилкарбамоїл)пропан-2-ілкарбамат.

Приклад 2: Аналітичні дані

[0215] Наведені нижче Таблиці 4, 5 і 6 відображають показові дані ¹H-ЯМР (ЯМР) і мас-спектральні дані рідинної хроматографії, надані у вигляді маса плюс протон (M+H), як визначено електророзпиленням, і час утримання (RT) для певних сполук даного винаходу, причому номера сполук у таблицях 4, 5 і 6 відповідають сполукам, що показані в Таблицях 1, 2 і 3, відповідно (порожні клітинки вказують, що експеримент не проводився):

Таблица 4

Сполука №	M+H	RT	ЯМР
1	442.90	2.20	DMSO-d6: 12.4 (br s, 1H); 8.7 (dd, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.25 (m, 2H); 8.2 (m, 1H); 4.8 (d, 1H); 4.0-3.8 (m, 4H); 2.3 (m, 1H); 2.05-1.9 (m, 3H)
2	442.90	2.20	DMSO-d6: 12.4 (br s, 1H); 8.7 (dd, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.25 (m, 2H); 8.2 (m, 1H); 4.8 (d, 1H); 4.0-3.8 (m, 4H); 2.3 (m, 1H); 2.05-1.9 (m, 3H)
3	430.90	2.50	(CD3OD) 1.7 (s, 6H), 3.8 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.5 (t, 1H), 8.85 (d, 1H)
4	463.00	1.90	(CD3OD) 1.9 (s, 6H), 3.8 (m, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.05 (t, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.55 (d+t, 2H), 8.7 (s, 1H), 8.85 (d, 1H)
5	399.00	1.70	DMSO-d6: 8.92 (m, 1H); 8.60 (m, 2H); 8.32 (s, 1H); 8.18 (m, 1H); 6.65 (m, 1H); 6.72 (m, 1H); 4.80 (m, 1H); 4.00 (m, 2H); 1.42 9d, 3H)
6	417.00	2.40	DMSO-d6: 8.70 (dd, 1H); 8.65 *s, 1H); 8.28 (m, 2H); 8.20 (m, 1H); 7.90 (m, 1H); 4.62 (m, 1H); 3.88 (m, 2H); 1.41 (d, 3H)
7	449.00	2.10	DMSO-d6: 8.86 (m, 1H); 8.76(m, 1H); 8.55 (m, 1H); 8.40 (m, 1H); 7.96 (m, 1H); 7.85 (m, 1H); 7.70 (m, 1H); 5.00 (m, 1H); 3.98 (m, 2H); 1.58 (d, 3H)
8	459.30	1.70	DMSO-d6: 12.3 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.6 (t, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.2 (m, 1H); 4.75 (m, 1H); 4.4 (m, 1H); 4.05-3.7 (m, 5H); 1.9 (m, 1H)
9	457.30	2.20	DMSO-d6: 12.3 (br s, 1H); 8.8 (m, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.2 (m, 1H); 4.3 (m, 1H); 4.05-3.8 (m, 4H); 2.25 (m, 1H); 2.1 (m, 1H); 1.7 (m, 1H); 1.15 (m, 3H)
10	459.30	1.80	DMSO-d6: 12.35 (br s, 1H); 8.8 (m, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.25 (m, 2H); 8.15 (m, 1H); 4.6 (m, 1H); 4.3 (m, 1H); 4.05 (m, 1H); 3.9-3.8 (m, 3H); 1.95 (m, 2H)
11	455.30	2.10	DMSO-d6: 12.35 (br s, 1H); 8.95 (m, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.2 (m, 1H); 4.9 (m, 1H); 4.1-3.9 (m, 4H); 1.8-1.6 (m, 2H); 0.75 (m, 1H); 0.4 (m, 1H)
12	459.30	1.70	DMSO-d6: 12.3 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.6 (t, 1H); 8.25 (m, 2H); 8.15 (m, 1H); 4.75 (m, 1H); 4.4 (m, 1H); 4.05-3.65 (m, 5H); 1.9 (m, 1H)
13	459.30	1.70	DMSO-d6: 12.3 (br s, 1H); 8.8 (m, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.3

Сполука №	M+H	RT	ЯМР
			(m, 2H); 8.2 (m, 1H); 4.8 (m, 1H); 4.45 (m, 1H); 4.05-3.65 (m, 4H); 2.25 (m, 1H); 1.9 (m, 1H)
14	425.00	1.70	DMSO-d6: 12.9 (br s, 1H); 8.9 (m, 1H); 8.6 (m, 2H); 8.4 (s, 1H); 8.35 (m, 1H); 6.7 (m, 1H); 4.9 (m, 1H); 4.1-3.9 (m, 2H); 3.8 (m, 1H); 3.65 (m, 1H); 2.4 (m, 1H); 2.15-1.95 (m, 3H)
15	461.30	2.10	
16	425.00	1.70	DMSO-d6: 12.9 (br s, 1H); 8.85 (m, 1H); 8.6 (m, 2H); 8.35 (s, 1H); 8.3 (m, 1H); 6.7 (m, 1H); 4.9 (m, 1H); 4.1-3.9 (m, 2H); 3.75 (m, 1H); 3.6 (m, 1H); 2.4 (m, 1H); 2.15-1.95 (m, 3H)
17	461.30	2.20	
18	427.20	1.90	DMSO d6: 13.0 ppm (bs, 1H), 9.0 (t, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 6.8 (bs, 1H), 4.8 (t, 1H), 4.1 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 1.05 (d, 3H), 1.0 (d, 3H)
19	441.20	2.00	DMSO d6: 13.0 ppm (bs, 1H), 9.0 (t, 1H), 8.7 (s, 2H), 8.4 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 6.6 (d, 1H), 4.8 (t, 1H), 3.8-4.2 (m, 4H), 1.7 (bs, 2H), 1.0 (d, 3H), 0.9 (d, 3H)
20	445.20	2.90	DMSO d6: 12.4 ppm (bs, 1H), 8.8 (t, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.2 (d, 2H), 7.6 (d, 1H), 4.5 (t, 1H), 3.9-4.1 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 1.0 (d, 3H), 0.9 (d, 3H)
21	459.20	3.00	DMSO d6: 12.4 ppm (bs, 1H), 8.8 (t, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.3 (m, 3H), 7.8 (d, 1H), 4.7 (t, 1H), 3.9 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.0 (d, 3H), 0.9 (d, 3H)
22	473.20	3.40	DMSO d6: 8.7 ppm (t, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 4.7 (t, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 1.9 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.0 (d, 3H), 0.9 (d, 3H)
23	431.10	2.50	DMSO d6: 12.4 (bs, 1H), 8.8 (t, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.25 (dd, 2H), 7.7 (bs, 1H), 4.5 (q, 1H), 3.8-4.0 (m, 2H), 1.9 (q, 2H), 1.0 (t, 3H)
24	413.10	1.80	DMSO d6: 12.9 ppm (bs, 1H), 9.0 (t, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 6.7 (bs, 1H), 4.7 (m, 1H), 3.8-4.2 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.0 (t, 3H)
25	439.20	2.00	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 500 МГц): 1.53-2.05 (m, 6H), 2.45-2.53 (m, 1H), 3.46-3.59 (m, 1H), 3.83-4.32 (m, 3H), 7.06 (s, br., 1H), 8.18 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.83 (s, br., 1H)
26	457.10	3.20	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 500 МГц): 1.57-2.03 (m, 6H), 2.37-2.44 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 3.90-4.09 (m, 2H), 4.49-4.57 (m, 1H), 5.38 (s, br., 1H), 8.26 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.60 (d, 1H)
27	429.30	2.30	(CD ₃ OD) 1.3 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 8.25 (m, 3H), 8.6 (t, 1H), 8.8 (d, 1H)
28	439.20	1.90	DMSO d6: 13.0 ppm (bs, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 6.7 (s, 1H), 4.9 (d, 1H), 3.9-4.1 (m, 3H), 1.9 (q, 1H), 1.6 (q, 1H), 0.9 (bs, 1H), 0.5 (m, 2H), 0.2 (m, 2H)
29	457.10	2.80	DMSO d6: 12.4 ppm (bs, 1H), 8.8 (t, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.3

Сполука №	M+H	RT	ЯМР
			(s, 1H), 8.25 (m, 2H), 7.8 (bs, 1H), 4.7 (q, 1H), 3.8-4.0 (m, 3H), 1.9 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 0.9 (m, 1H), 0.4 (m, 2H), 0.2 (m, 2H)
30	459.10	1.90	DMSO d6: 12.9 ppm (bs, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 6.7 (s, 1H), 4.9 (s, 1H), 3.9-4.1 (m, 2H), 2.5-2.7 (m, 2H), 2.1 (m, 3H), 2.0 (s, 3H)
31	477.10	2.70	DMSO d6: 12.4 ppm (bs, 1H), 8.8 (t, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.3 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 4.8 (q, 1H), 3.8-4.0 (m, 2H), 2.5-2.7 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.1 (s, 3H)
32	458.10	1.90	(d4-метанол) 8.71 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.01-3.55 (m, 4 H), 3.17 (dd, 1H), 3.11-2.95 (m, 2H)
33	440.10	1.40	(d4-метанол) 8.72 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.25 (br s, 1H), 4.12-3.87 (m, 3 H), 3.57 (d, 1H), 3.44 (dd, 1H), 3.14-2.82 (m, 3 H)
34	457.00	3.00	DMSO-d6: 12.4 (s, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.35-8.25 (m, 3H); 8.1 (s, 1H); 3.95-3.8 (m, 2H); 3.7 (m, 2H); 2.05 (m, 4H); 1.65 (s, 3H).
35	483.10	2.80	
36	469.10	2.50	DMSO d6 12.5 (bs, 1H); 9.0 (m, 1H); 8.7 (m, 3H); 8.3 (m, 1H); 4.8 (bs, 1H); 4.0-3.5 (m, 4); 2.3 (m, 1H); 2.0 (m, 3H)
37	411.10	2.10	1H ЯМР (CD3OD, 500 МГц): 2.42-2.52 (m, 1H), 2.80-2.93 (m, 1H), 3.89-4.14 (m, 2H), 4.27-4.37 (m, 2H), 5.09-5.16 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.66 (s, 1H)
38	459.10	2.90	1H ЯМР (CD3OD, 500 МГц): 3.46-3.69 (m, 2H), 3.88-4.04 (m, 3H), 4.13-4.52 (m, 3H), 4.83-4.90 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.27-8.35 (m, 2H), 8.68 (s, 1H)
39	458.10	1.80	(d4-метанол) 8.74 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 5.62 (br s, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.04-3.95 (m, 3H), 3.66 (ddd, 1H), 3.46 (dd, 1H), 3.41-3.34 (m, 2H)
40	440.10	1.40	(d4-метанол) 8.72 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.10-2.84 (m, 8H)
41	525.10	2.70	(d4-метанол) 8.72 & 8.70 (2d, 1H), 8.31 & 8.27 (2d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.18 & 8.14 (2s, 1H), 7.35, 7.24 (2d, 1H), 5.36 (br s, 1H), 4.51-3.52 (m, 10 H)
42	508.10	1.80	(d4-метанол) 8.73 & 8.70 (2d, 1H), 8.36 & 8.33 (2d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 6.73, 6.61 (2d, 1H), 5.50, 5.22 (2 br s, 1H), 4.51-3.51 (m, 10 H)
43	427.10	1.90	DMSO d6: 13.0 ppm (bs, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.6 (d, 2H), 8.4 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 6.7 (s, 1H), 4.8 (s, 1H), 3.8-4.2 (m, 3H), 1.9 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 2H), 0.9 (t, 3H)
44	445.10	2.70	DMSO d6: 12.4 ppm (s, 1H), 8.8 (t, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.3 (m, 3H), 7.8 (bs, 1H), 4.6 (q, 1H), 3.8-4.0 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.3-1.5 (m, 2H), 0.9 (t, 3H)
45	425.10	2.20	DMSO-d6: 12.45 (s, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.5 (m, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.2 (m, 1H); 5.9 (t, 1H); 4.8 (d, 1H); 4.0 (m, 1H); 3.85 (m, 1H); 3.6-3.4 (m, 2H); 2.25 (m, 1H); 2.0 (m, 3H)
46	443.10	2.50	DMSO 1.9 (m, 2H), 2.3 (q, 2H), 2.75 (bq, 2H), 3.8 (m,

Сполука №	M+H	RT	ЯМР
			2H), 8(d, 1H), 8.15 (overlap bt, bs, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.7 (s, 1H), 12.3 (bs, 1H)
47	407.10	1.60	DMSO-d6: 13.0 (br s, 1H); 8.7-8.6 (m, 3H); 8.4 (m, 1H); 8.3 (m, 1H); 6.75 (d, 0.7H); 6.3 (d, 0.3H); 5.9 (t, 1H); 4.9 (d, 0.7H); 4.65 (0.3H); 4.05-3.6 (m, 2H); 2.35 (m, 1H); 2.05 (m, 3H).
48	413.10	1.70	(CD3OD) 1.75 (s, 6H), 3.85 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.65 (bt, 1H), 8.8 (s, 1H)
49	389.10	2.00	DMSO-d6: 12.4 (br s, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.25 (m, 1H); 8.05 (m, 1H); 4.7 (d, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.8 (m, 1H); 3.5 (m, 1H); 3.1 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.0 (m, 3H); 0.95 (m, 3H)
50	457.10	2.70	H ЯМР (500 МГц, Метанол-d4) 8.76 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.48 (t, J = 6.2 Гц, 1H), 8.31 - 8.29 (m, 3H), 3.82 (m, 2H), 3.31 (qn, Метанол-d4), 2.55 - 2.53 (m, 2H), 2.27 - 2.24 (m, 2H), 1.88 (m, 4H)
51	471.10	3.07	
52	371.20	1.50	DMSO-d6: 13.0 (s, 1H); 8.75-8.6 (m, 2H); 8.4 (m, 1H); 8.3 (m, 1H); 8.2 (m, 1H); 6.75 (d, 0.7H) 6.35 (d, 0.3H); 4.85 (d, 0.7H); 4.55 (d, 0.3H); 3.8-3.6 (m, 2H); 3.2-3.0 (m, 2H); 2.35 (m, 1H); 2.05 (m, 3H); 1.05 (dd, 0.7H); 0.95 (dd, 2.3H)
53	439.20	1.80	DMSO-d6: 12.85 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.5 (s, 1H); 8.4-8.35 (m, 2h); 8.3 (d, 1H); 6.7 (m, 1h); 3.95-3.7 (m, 4H); 2.15 (m, 4H); 1.7 (s, 3H)
54	456.80	2.95	DMSO-d6: 12.25 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.3 (m, 3H); 8.0 (m, 1H); 4.1-3.7 (m, 4H); 2.05 (m, 4H); 1.6 (s, 3H)
55	439.20	1.80	DMSO-d6: 12.85 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.5 (s, 1H); 8.4-8.35 (m, 2h); 8.3 (d, 1H); 6.7 (m, 1h); 3.95-3.7 (m, 4H); 2.15 (m, 4H); 1.7 (s, 3H)
56	469.10	2.00	DMSO-d6: 9.30 (m, 1H); 8.70 (s, 1H); 8.35 (m, 1H); 8.28 (m, 2H); 4.75 (m, 1H); 3.40 (m, 2H); 2.25 (m, 2H); 2.00 (m, 4H)
57	497.10	2.70	DMSO-d6: 8.80 (m, 2H); 8.55 (s, 1h); 8.28 (m, 2H); 4.80 (m, 1H); 4.24 (m, 2H); 3.80 (m, 4H); 2.20 (m, 1H); 1.90 (m, 23H); 1.20 (t, 2H)
58	441.10	2.00	H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) 12.9 (bs, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.16 (d, J = 6.2 Гц, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.11 - 4.06 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.27 - 1.21 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 0.92 (t, J = 7.2 Гц, 3H)
59	459.10	3.10	H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) 12.40 (s, 1H), 8.80 (t, J = 6.3 Гц, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.34 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.58 (d, J = 6.2 Гц, 1H), 4.57 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 3.89 - 3.83 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.65 - 1.60 (m, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 1H), 0.96 (d, 3H), 0.88 (t, 3H)
60	441.10	2.00	H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) 13.0 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.41 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.17 (d, J = 6.3 Гц, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.08 - 4.07 (m,

Сполука №	M+H	RT	ЯМР
			1H), 3.88 (m, 2H), 2.11 - 2.08 (m, 1H), 1.50 (t, J = 6.9 Гц, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 0.92 (q, J = 7.5 Гц, 3H)
61	459.10	3.10	Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) 12.38 (s, 1H), 8.76 (t, J = 6.3 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.28 (m, J = 4.2 Гц, 3H), 8.28 (s, 1H), 7.36 (d, J = 5.7 Гц, 1H), 4.72 (t, 1H), 4.02 - 3.85 (m, 2H), 2.05 (q, J = 6.8 Гц, 1H), 1.54 - 1.49 (m, 1H), 1.27 - 1.21 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 0.92 (t, J = 7.4 Гц, 3H)
62	441.10	2.00	Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) 13.01 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.16 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.89 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.82 - 3.85 (m, 1H), 1.08 (s, 9H)
63	459.10	3.30	Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) 12.41 (s, 1H), 8.85 (t, J = 6.3 Гц, 1H), 8.74 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.29 (s, 2H), 6.86 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 4.77 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 1.08 (s, 9H)
64	429.10	2.39	1H ЯМР (CD3OD, 500 МГц): 2.45-2.52 (m, 1H), 2.91-3.00 (m, 1H), 3.89-4.14 (m, 2H), 4.50-4.61 (m, 2H), 5.25-5.30 (m, 1H), 8.23-8.30 (m, 3H), 8.63 (s, 1H)
65	373.40	1.90	DMSO-d6: 12.9 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.6 (s, 1H); 8.4 (s, 1H); 8.3 (s, 1H); 8.15 (m, 1H); 6.8 (s, 1H); 4.6 (s, 1H); 3.1 (m, 1H); 2.7 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.1-0.95 (m, 9H)
66	425.10	2.20	Н ЯМР (500 МГц, Метанол-d4) 8.73 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.10 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 6.75 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.01 - 2.97 (m, 2H), 2.44 - 2.39 (m, 2H), 2.16 (m, 2H)
67	409.20	1.80	DMSO-d6: 13.0 (br s, 1H); 8.75 (m, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.6 (s, 1H); 8.4 (s, 1h); 8.15 (d, 1H); 6.8 (m, 1h); 6.05 (t, 1H); 4.75 (m, 1H); 3.75-3.5 (m, 2H); 2.25 (m, 1H); 1.1-0.95 (m, 6H)
68	456.60	3.83	1H ЯМР (CD3OD, 500 МГц): 1.68-2.00 (m, 6H), 2.26-2.33 (m, 1H), 3.49-3.58 (m, 1H), 3.84-4.02 (m, 2H), 4.45-4.53 (m, 1H), 5.36-5.42 (m, 1H), 6.71 (d, 1H), 8.11-8.39 (m, 4H), 8.86-8.92 (m, 1H)
69	497.80	1.79	1H ЯМР (CD3OD, 500 МГц): 3.38-4.35 (m, 10H), 4.67 (d, 1H), 5.19-5.54 (m, 1H), 6.80-7.07 (m, 1H), 8.23-8.80 (m, 4H)
70	525.80	2.08	1H ЯМР (CD3OD, 500 МГц): 1.29 (d, 6H), 3.43-4.30 (m, 7H), 4.68 (d, 1H), 4.86-4.94 (m, 1H), 5.44 (s, br., 1H), 7.01 (s, br., 1H), 8.23-8.58 (m, 4H)
71	523.80	2.05	1H ЯМР (CD3OD, 500 МГц): 3.40-4.30 (m, 7H), 4.53-4.74 (m, 3H), 5.19-5.54 (m, 3H), 5.92-6.01 (m, 1H), 6.98 (s, br., 1H), 8.24-8.57 (m, 4H)
72	459.50	2.99	10.5 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.5-4.8 (s, 6H), 3.98 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.08 (dd, 6H) (CD3CN)
73	441.20	1.80	
74	429.10	1.60	Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) 12.95 (bs, 1H), 8.78 (s,

Сполука №	M+H	RT	ЯМР
			¹ H, 8.65 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.17 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.04 - 3.80 (m, 2H), 1.21 (d, J = 5.7 Гц, 3H)
75	423.00	1.80	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) 12.95 (bs, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.05 - 3.83 (m, 2H), 2.98 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 2.80 (d, J = 7.3 Гц, 2H)
76	429.10	1.60	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) 12.96 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.20 - 8.17 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.25 (bs, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.04 - 3.88 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.2 Гц, 3H)
77	482.40	1.69	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 500 МГц): 2.08 (s, 3H), 3.18-4.97 (m, 9H), 6.87-7.08 (m, 1H), 8.24-8.59 (m, 4H)
78	518.40	1.83	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 500 МГц): 2.93 (s, 3H), 3.18-4.97 (m, 9H), 7.00-7.10 (m, 1H), 8.26-8.56 (m, 4H)
79	526.50	2.00	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 500 МГц): 0.98 (t, 3H), 1.67-1.74 (m, 2H), 3.18-4.90 (m, 11H), 6.86-7.00 (m, 1H), 8.24-8.59 (m, 4H)
80	540.50	2.12	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 500 МГц): 0.97 (d, 6H), 1.91-2.01 (m, 1H), 3.18-4.90 (m, 11H), 6.86-7.00 (m, 1H), 8.24-8.59 (m, 4H)
81	482.50	1.61	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 500 МГц): 2.08 (s, 3H), 3.18-4.97 (m, 9H), 6.87-7.08 (m, 1H), 8.24-8.59 (m, 4H)
82	518.40	1.82	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 500 МГц): 2.93 (s, 3H), 3.18-4.97 (m, 9H), 7.00-7.10 (m, 1H), 8.26-8.56 (m, 4H)
83	441.20	1.50	DMSO-d ₆ : 12.85 (br s, 1H); 9.05 (s, 0.3H); 8.9 (s, 0.7H); 8.7 (m, 0.3H); 8.65-8.5 (m, 1.7H); 8.4-8.25 (m, 2H); 6.75 (m, 0.7H); 6.2 (m, 0.3H); 4.9 (m, 0.7H); 4.7 (m, 0.3H); 4.5 (m, 1H); 4.05-3.5 (m, 5H); 2.05 (m, 1H)
84	473.10	2.20	DMSO-d ₆ : 12.35 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.35-8.1 (m, 4H); 6.4 (m, 1H); 4.7 (dd, 1H); 4.0 (m, 2H); 3.8 (m, 2H); 3.15 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.0 (m, 3H)
85	459.10	2.00	DMSO-d ₆ : 12.3 (br s, 1H); 8.8 (s, 1H); 8.7 (m, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.15 (m, 1H); 4.85 (m, 1H); 4.45 (m, 1H); 4.05-3.7 (m, 5H); 1.9 (m, 1H)
86	413.20	2.30	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO) 12.63 (s, 1H), 8.87 - 8.86 (bs, 1H), 8.61 (m, 2H), 8.35 - 8.31 (m, 2H), 7.25 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 5.39 (q, J = 7.1 Гц, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.43 (d, J = 6.9 Гц, 3H)
87	431.20	2.70	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO) 12.38 (s, 1H), 8.70 - 8.65 (m, 2H), 8.32 (d, J = 6.9 Гц, 1H), 8.29 (dd, J = 2.4, 2.8 Гц, 2H), 5.16 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 2H), 3.17 (d, J = 4.2 Гц, 3H), 1.46 (d, J = 7.0 Гц, 3H)
88	400.10	2.30	DMSO-d ₆ : 12.6 (m, 1H); 8.60 (m, 1H); 8.50 (m, 1H); 8.30 (m, 1H); 8.25 (m, 1H); 4.50 (m, 1H); 3.80 (m, 2H); 1.42 (m, 3H)
89	441.20	2.10	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO) 12.41 (s, 1H), 8.78 (t, J = 6.3 Гц, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.30 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 4.86 (d, J = 10.4 Гц, 1H),

Сполука №	M+H	RT	ЯМР
			3.98 - 3.88 (m, 2H), 3.20 (d, J = 4.9 Гц, 3H), 2.44 - 2.40 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.5 Гц, 3H), 0.90 (d, J = 6.7 Гц, 3H)
90	459.10	3.40	Н ЯМР (500 МГц, DMSO) 12.98 (s, 1H), 8.87 (bs, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 5.4 (bs, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.14 (bs, 3H), 2.51 - 2.42 (m, 1H), 1.03 (bs, 3H), 0.86 (d, J = 6.7 Гц, 3H)
91	459.40	2.95	10.95 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 4.1-4.5 (s, 8H), 3.95 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.09 (dd, 6H) (CD ₃ CN)
92	445.40	2.70	10.69 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 3.75-4.2 (m, 26H), 2.20 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 0.93 (t, 3H) (CD ₃ CN)
93	487.30	2.10	DMSO-d ₆ : 12.3 (br s, 1H); 8.85 (s, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.15 (s, 1H); 4.75 (dd, 1H); 4.25 (m, 1H); 4.05-3.8 (m, 4H); 3.6-3.45 (m, 3H); 2.0 (m, 1H); 1.1 (dd, 3H)
94	499.40	2.20	
95	469.40	1.90	DMSO-d ₆ : 12.3 (br s, 1H); 9.1-8.3 (m, 5H); 6.75 (m, 0.7H); 6.2 (m, 0.3H); 4.85 (m, 0.7H); 4.6 (m, 0.3H); 4.3 (m, 1H); 4.1-3.5 (m, 7H); 2.1 (m, 1H); 1.1 (dd, 3H)
96	481.40	2.00	
97	426.10	2.51	DMSO-d ₆ : 12.6 (m, 1H); 8.82 (m, 0.5H); 8.75 (s, 0.5H); 8.62 (m, 1H); 8.58 (s, 0.5H); 8.48 (m, 1H); 8.38 (m, 0.5H); 8.35 (m, 0.5H); 8.22 (m, 0.5H); 4.65-4.55 (m, 1H); 3.80-3.60 (m, 4H); 2.25 (m, 1H); 1.90 (m, 3H)
98	414.10	2.52	DMSO-d ₆ : 12.6 (m, 1H); 8.95 (s, 0.5H); 8.70 (m, 0.5H); 8.50 (m, 0.5H); 8.40 (0.5H); 8.20 (m, 2.0H); 8.10-7.90 (m, 1H)
99	427.10	1.80	Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) 13.07 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.69 - 8.66 (m, 3H), 8.61 (m, 1H), 8.39 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.20 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 6.78 (d, J = 6.9 Гц, 1H), 3.83 - 3.78 (m, 2H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.88 (t, J = 7.5 Гц, 3H)
100	445.10	2.70	Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) 12.36 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.41 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 8.30 - 8.27 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 2H), 2.19 - 2.15 (m, 1H), 1.99 - 1.95 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 0.81 (t, J = 7.5 Гц, 3H)
101	473.21	2.55	DMSO-d ₆ : 12.3 (br s, 1H); 8.8 (s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.15 (m, 1H); 8.75 (m, 1H); 4.15 (m, 1H); 4.1-3.75 (m, 4H); 3.45 (m, 4H); 2.0 (m, 1H)
102	487.23	2.70	DMSO-d ₆ : 12.3 (br s, 1H); 8.8 (s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.15 (m, 1H); 4.75 (m, 1H); 4.2 (m, 1H); 4.05-4.75 (m, 4H); 3.5 (m, 3H); 2.0 (m, 1H); 1.1 (dd, 3H)
103	455.10	1.70	
104	500.10	1.90	
105	499.10	2.90	DMSO-d ₆ : 12.35 (br s, 1H); 8.85 (s, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.15 (m, 1H); 5.9 (m, 1H); 5.3 (d, 1H); 5.15 (d, 1H); 4.8 (m, 1H); 4.3 (m, 1H); 4.05 (m, 2H); 4.0-3.8 (m, 5H); 2.0 (m, 1H)

Сполука №	M+H	RT	ЯМР
106	455.10	1.70	
107	427.40	1.80	10.07 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 0.91 (t, 3H) (CD ₃ CN)
108	359.40	1.65	
109	395.40	1.77	
110	441.40	1.91	10.01 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.02 (dd, 6H) (CD ₃ CN)
111	414.10	2.50	DMSO-d ₆ : 12.65 (m, 1H); 8.95 (s, 0.5H); 8.72 (m, 0.5H); 8.70 (m, 0.5H); 8.50 (m, 1H); 8.48 (m, 0.5H); 8.40 (m, 0.5H); 8.30 (m, 1H); 8.28 (m, 0.5H); 8.03 (m, 0.5H); 4.45 (m, 1H); 3.80 (m, 2H); 1.75 (m, 2H); 1.00 (m, 3H)
112	440.10	2.70	DMSO-d ₆ : 12.68 (m, 1H); 8.98 (s, 0.5H); 8.68 (s, 0.5H); 8.58 (s, 0.5H); 8.48 (s, 0.5H); 8.43 (s, 0.5H); 8.35-8.15 (m, 3.5H); 3.75 (m, 2H); 2.15 (m, 2H); 2.02 (m, 2H); 1.65 (m, 4H)
113	426.10	2.60	DMSO-d ₆ : 12.55 (m, 1H); 8.95 (m, 0.5H); 8.68 (m, 0.5H); 8.62 (m, 0.5H); 8.56 (m, 0.5H); 8.52 (m, 0.5H); 8.45 (m, 0.5H); 8.40 (m, 0.5H); 8.35 (m, 1H); 8.22 (0.5H); 8.16 (m, 1H); 3.80 (m, 2H); 2.70 (m, 1H); 2.40 (m, 1H); 2.25 (m, 2H); 1.88 (m, 2H)
114	512.10	1.80	DMSO-d ₆ : 12.5 (bs, 1H); 8.95 (bs, 1H); 8.50 (m, 2H); 8.32 (m, 2H); 6.80 (m, 1H); 4.50 (m, 1H); 4.00-3.40 (m, 10H); 1.15 (t, 3H)
115	540.10	2.10	
116	496.10	1.70	DMSO-d ₆ : 12.6 (m, 1H); 8.95 (m, 1H); 8.50 (m, 2H); 8.32 (m, 2H); 6.80 (m, 1H); 4.50 (m, 1H); 4.00-3.40 (m, 10): 1.15 (t, 3H)
117	508.10	1.70	
118	522.20	1.90	
119	459.30	1.70	DMSO-d ₆ : 12.35 (br s, 1H); 8.8 (m, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.15 (m, 1H); 4.8 (m, 1H); 4.4 (m, 1H); 4.05-3.7 (m, 4H); 2.3 (m, 1H); 1.95 (m, 1H)
120	441.40	1.70	DMSO-d ₆ : 12.9 (br s, 1H); 9.05 (m, 0.3H); 8.9 (m, 0.7H); 8.7-8.5 (m, 2H); 8.4-8.25 (m, 2H); 6.75 (m, 0.7H); 6.2 (m, 0.3H); 4.95 (m, 0.7H); 4.7 (m, 0.3H); 4.5 (m, 1H); 4.05-3.5 (m, 4H); 2.4 (m, 1H); 2.05 (m, 1H)
121	425.00	2.03	10.1 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.29 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 6.51 (d, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.30 (s, 6H), 1.86 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.19 (m, 1H) (CD ₃ CN)
122	461.30	2.40	
123	443.30	1.90	
124	487.40	2.20	
125	479.40	2.30	
126	443.30	1.90	
127	439.17	1.84	Н ЯМР (500 МГц, MeOD) 8.79 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.51

Сполука №	M+H	RT	ЯМР
			(t, J = 6.4 Гц, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.06 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 6.73 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 2H), 2.56 - 2.52 (m, 2H), 2.25 - 2.20 (m, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 4H), 0.00 (TMS)
128	441.40	2.20	H ЯМР (500 МГц, DMSO) 8.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.18 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.09 - 3.78 (m, 2H), 2.18 - 2.16 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 0.77 (t, J = 7.4 Гц, 6H), 0.00 (TMS)
129	459.40	2.40	
130	461.30	2.40	
131	377.30	1.67	
132	441.09	1.65	H ЯМР (500 МГц, MeOD) 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.12 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Гц, 2H *0.7 экв. p-TsOH), 7.37 (d, J = 8.0 Гц, 2H*0.7 экв. p-TsOH), 6.76 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 4.41 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 4.22 (d, J = 9.5 Гц, 1H), 4.07 - 4.04 (m, 2H), 3.88 - 3.83 (m, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.43 (s, 3H*0.7 экв. p-TsOH), 0.00 (TMS)
133	443.30	2.86	
134	441.16	1.50	
135	455.10	1.80	DMSO-d6: 12.8 (br s, 1H); 9.05-8.85 (m, 1H); 8.8-8.4 (m, 2H); 8.35 (m, 2H); 6.75 (m, 0.8H); 6.2 (m, 0.2H); 4.85 (m, 0.8H); 4.6 (m, 0.2H); 4.2 (m, 1H); 4.0 (m, 1H); 3.9-3.6 (m, 3H); 3.3 (s, 3H); 2.2 (m, 1H)
136	455.10	1.80	DMSO-d6: 12.9 (br s, 1H); 8.75-8.25 (m, 5H); 6.75 (m, 0.8H); 8.45 (m, 0.2H); 4.95 (m, 0.8H); 4.75 (m, 0.2H); 4.2 (m, 1H); 4.1-3.7 (m, 4H); 3.2 (s, 3H); 2.3 (m, 1H)
137	473.10	2.00	DMSO-d6: 12.35 (br s, 1H); 8.65 (m, 1H); 8.45 (dd, 1H); 8.25 (m, 2H); 8.15 (m, 1H); 4.8 (d, 1H); 4.1 (m, 1H); 4.0 (m, 1H); 3.9 (m, 1H); 3.85 (m, 2H); 3.2 (s, 3H); 2.2 (m, 1H)
138	397.00	1.74	(500 МГц, CD3OD) 8.57 (t, J=6.2 Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.48 (d, J=2.6 Гц, 1H), 8.3 (d, J=1.2 Гц, 1H), 8.05 (d, J=7.2 Гц, 1H), 6.7 (d, J=7.2 Гц, 1H), 3.86-3.8 (m, 2H), 1.74 (s, 6H), 0 (TMS)
139	445.10	3.30	H ЯМР (500 МГц, DMSO) 12.24 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.9 Гц, 1H), 8.24 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 3.68 - 3.63 (m, 2H), 3.20 (s, 1H), 1.51 (s, 1H)
140	427.10	1.80	H ЯМР (500 МГц, DMSO) 12.7 (bs, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.34 - 8.30 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, J = 6.2 Гц, 1H), 6.63 (d, J = 6.2 Гц, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.56 (s, 6H)
141	431.10	2.50	DMSO-d6: 12.2 (m, 1H); 8.60 (m, 1H); 8.22 (s, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.70 (m, 1H); 5.16 (m, 1H); 4.18 (m, 2H); 3.3(s, 2.5H); 2.9 (s, 0.5H); 1.35 (m, 3H)
142	413.10	1.80	DMSO-d6: 12.5 (m, 1H); 8.70 (m, 1H); 8.30 (m, 2H); 8.18 (m, 2H); 6.42 (m, 1H); 5.25 (m, 1H); 4.20 (m, 2H); 3.30 (s, 2.5H); 2.90 (s, 0.5H); 1.32 (m, 3H)
143	413.10	1.84	
144	377.10	1.70	

Сполука №	M+H	RT	ЯМР
145	395.10	1.74	
146	428.10	2.00	
147	411.10	2.00	
148	497.10	2.40	
149	554.00	2.20	
150	498.00	1.80	DMSO-d6: 12.7 (m, 1H); 8.92 (m, 1H); 8.60 (m, 1H); 8.42 (m, 1H); 8.32 (m, 1H); 8.28 (m, 1H); 6.80 (m, 1H); 5.20 (m, 1H); 4.30-3.60 (m, 8H); 3.55 (m, 3H)
151	512.00	1.90	DMSO-d6: 12.5 (m, 1H); 8.90 (m, 1H); 8.55 (m, 1H); 8.42 (m, 1H); 8.32 (m, 1H); 8.30 (m, 1H); 6.70 (m, 1H); 5.20 (m, 1H); 4.35-3.55 (m, 10H); 1.15 (t, 3H)
152	526.10	2.00	
153	526.00	2.00	
154	540.10	2.10	
155	540.10	2.10	
156	532.80	3.10	DMSO-d6: 12.35 (br s, 1H); 8.9 (m, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.4-8.1 (m, 3H); 4.85 (dd, 1H); 4.35-4.1 (m, 2H); 4.0-3.7 (m, 2H); 3.3 (m, 4H); 2.85 (m, 1H); 2.4 (m, 1H)
157	546.90	3.20	DMSO-d6: 12.35 (br s, 1H); 8.9 (m, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.35-8.15 (m, 3H); 4.9 (dd, 1H); 4.1-3.75 (m, 4H); 3.1-2.9 (m, 5H); 2.15 (m, 1H); 1.95 (m, 2H)
158	493.90	1.70	
159	522.00	1.90	
160	524.00	1.90	
161	538.00	2.10	
162	511.00	1.70	DMSO-d6: 12.8 (m, 1H); 8.90 (m, 1H); 8.55 (m, 2H); 8.35 (, 2H); 6.80 (m, 1H); 5.25 (, 1H); 4.20-3.60 (m, 8H); 2.62 (s, 6H)
163	525.00	1.80	
164	560.00	2.20	
165	508.00	1.80	
166	443.00	1.60	DMSO-d6: 12.8 (br s, 1H); 8.95-8.65 (m, 1H); 8.65-8.45 (m, 2H); 8.4-8.25 (m, 2H); 6.75 (m, 0.7H); 6.25 (m, 0.3H); 5.5 (d, 1H); 5.05 (m, 0.7H); 4.85 (m, 0.3H); 4.2-3.7 (m, 4H); 2.8-2.55 (m, 1H); 2.5-2.35 (m, 1H)
167	460.90	1.80	DMSO-d6: 12.75 (br s, 1H); 9.0 (m, 1H); 8.65-8.3 (m, 4H); 6.7 (m, 1H); 5.15 (m, 1H); 4.2 (m, 2H); 4.0 (m, 1H); 3.85 (m, 1H); 3.1 (m, 1H); 2.6 (m, 1H)
168	443.00	1.60	DMSO-d6: 12.8 (br s, 1H); 9.2-8.9 (m, 1H); 8.7-8.45 (m, 2H); 8.4-8.3 (m, 2H); 6.75 (m, 0.7H); 6.25 (m, 0.3H); 5.55 (d, 1H); 5.0 (m, 0.7H); 4.8 (m, 0.3H); 4.2-3.7 (m, 4H); 2.9-2.7 (m, 1H); 2.3-2.1 (m, 1H)
169	403.10	2.20	DMSO-d6: 12.45 (s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.25 (m, 1H); 8.0 (dd, 1H); 4.7 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.8 (m, 1H); 3.05 (m, 1H); 2.95 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.0 (m, 3H); 1.4 (m, 2H); 0.75 (m, 3H).
170	385.10	1.70	DMSO-d6: 12.9 (br s, 1H); 8.7-8.6 (m, 2H); 8.4 (m, 1H); 8.3 (m, 1H); 8.15 (m, 1H); 6.7 (d, 0.7H); 6.3 (d, 0.3H); 4.85 (d, 0.7H); 4.5 (0.3H); 4.05-3.6 (m, 2H); 3.2-3.05 (m,

Сполука №	M+H	RT	ЯМР
			1H); 2.9 (m, 1H); 2.35 (m, 1H); 2.05 (m, 3H); 1.5-1.3 (m, 2H); 0.8 (m, 1H); 0.7 (m, 2H).
171	387.40	2.00	DMSO-d6: 12.95 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.6 (s, 1H); 8.4 (s, 1H); 8.3 (s, 1H); 8.15 (m, 1H); 6.8 (s, 1H); 4.65 (s, 1H); 3.2 (m, 1H); 3.0 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.45 (m, 2H); 1.1-0.95 (m, 6H); 0.85 (m, 3H).
172	457.10	2.40	DMSO-d6: 12.35 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.3-8.25 (m, 3H); 8.2 (m, 1H); 4.65 (d, 1H); 4.0 (m, 1H); 3.8 (m, 1H); 3.5-3.3 (m, 2H); 2.4-2.2 (m, 3H); 2.0 (m, 3H).
173	439.20	1.70	DMSO-d6: 12.9 (br s, 1H); 8.7-8.65 (m, 2H); 8.45-8.25 (m, 3H); 6.75 (d, 0.8H); 6.3 (d, 0.2H); 4.85 (d, 0.8H); 4.55 (d, 0.2H); 4.05-3.55 (m, 4H); 2.4-2.25 (m, 3H); 2.1-2.0 (m, 3H).
174	441.40	2.00	
175	373.40	1.74	
176	427.30	1.87	
177	401.10	2.00	DMSO-d6: 12.45 (s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.25 (s, 1H); 8.15 (s, 1H); 4.6 (d, 1H); 3.9 (m, 1H); 3.8 (m, 1H); 2.6 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.95 (m, 3H); 0.6 (m, 2H); 0.4 (m, 1H); 0.35 (m, 1H).
178	383.10	1.60	DMSO-d6: 13.0 (br s, 1H); 8.65 (m, 1H); 8.6 (s, 1H); 8.4 (m, 1H); 8.35-8.2 (m, 2H); 6.75 (d, 0.7H); 6.3 (d, 0.3H); 4.8 (d, 0.7H); 4.5 (0.3H); 4.05-3.6 (m, 2H); 2.7-2.55 (m, 1H); 2.35 (m, 1H); 2.05 (m, 3H); 0.7-0.2 (m, 4H).
179	385.40	1.90	DMSO-d6: 12.95 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.6 (s, 1H); 8.4 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.15 (m, 1H); 6.8 (s, 1H); 4.6 (s, 1H); 2.7 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.05-0.95 (m, 6H); 0.65 (m, 2H); 0.45 (m, 2H).
180	371.40	1.65	

Таблиця 5

Сполук а №	M+H	RT	ЯМР
181	473.1	1.9	
182	415.1	1.8	(500 МГц, DMSO) 12.22 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 2.8, 9.9 Гц, 1H), 8.37 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 8.26 - 8.25 (m, 2H), 8.10 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 0.00 (TMS)
183	361.1	1.6	(500 МГц, DMSO) 12.27 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 2.8, 9.8 Гц, 1H), 8.25 (d, J = 3.0 Гц, 2H), 8.19 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.75 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.56 (bs, 1H), 3.02 - 2.99 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 0.77 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 0.00 (TMS)
184	379.1	1.6	(500 МГц, DMSO) 12.3 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 2.8, 9.8 Гц, 1H), 8.25 (m, 2H), 8.19 (bs, 1H), 8.05 (t, 1H), 7.7 (bs, 1H), 4.2 (dt, 2H, під водою), 3.2 (dq, 2H), 1.6 (s, 6H), 0.00 (TMS)

Сполука №	M+H	RT	ЯМР
185	397.1	1.7	(500 МГц, DMSO) 12.28 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 2.8, 9.9 Гц, 1H), 8.27 (d, J = 4.4 Гц, 2H), 8.19 (t, J = 5.9 Гц, 1H), 8.15 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.69 (bs, 1H), 5.7 (tt, J = 48 Гц, J = 4.3 Гц, 1H), 3.39 - 3.31 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 0.00 (TMS)
186	375.1	1.7	
187	361.1	2.04	
188	379.1	2.21	
189	343.1	2.04	
190	357.1	2.3	
191	457	2.9	(DMSO-d6) 12.35 (s, 1H); 8.7 (d, 1H); 8.4-8.25 (m, 3H); 8.1 (s, 1H); 4.1 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.85 (m, 1H); 3.7 (m, 1H); 2.05 (m, 4H); 1.65 (s, 3H).
192	439	1.7	(DMSO-d6) 12.9 (s, 1H); 8.75-8.65 (m, 1.1H); 8.55 (m, 0.9H); 8.45-8.15 (m, 3H); 6.7 (m, 0.9H); 6.1 (m, 0.1H); 4.15 (m, 0.1H); 3.95 (m, 0.9H); 3.8 (m, 3H); 2.2-2.05 (m, 4H); 1.75-1.6 (m, 3H).
193	455.1	1.8	(500 МГц, DMSO) 12.95 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.59 (bd, 2H), 8.36 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.23 (d, J = 6.9 Гц, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.82 - 3.77 (m, 4H), 3.66 (t, J = 10.5 Гц, 4H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 2.20 - 2.08 (m, 2H), 0.00 (TMS)
194	439.1	1.7	(500 МГц, DMSO) 12.89 (s, 1H), 8.61 (m, 2H), 8.46 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.22 (d, J = 6.9 Гц, 1H), 6.82 (bd, 1H), 3.81 - 3.79 (m, 4H), 3.67 - 3.63 (m, 2H), 2.23 (t, J = 10.2 Гц, 2H), 2.12 (m, 2H), 0.00 (TMS)
195	409.1	1.8	
196	427.08	1.7	
197	528.9	2	(DMSO-d6) 12.5 (br s, 1H); 8.9 (m, 1H); 8.65 (m, 1H); 8.4-8.3 (m, 3H); 6.75 (m, 0.5H); 6.5 (m, 0.5H); 4.9 (m, 1H); 4.1-3.7 (m, 4H); 3.1-2.9 (m, 5H); 2.2 (m, 1H); 1.95 (m, 2H).
198	409.1	1.9	(500 МГц, MeOD) 8.91 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 8.38 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.03 (t, J = 7.6 Гц, 2H), 7.88 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.74 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 3.21 - 3.15 (m, 2H), 1.87 (s, 6H), 0.89 (t, J = 7.2 Гц, 3H).
199	447.1	1.79	(500 МГц, MeOD) 8.73 (s, 1H), 8.63 (d, J = 9.5 Гц, 1H), 8.57 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.74 (t, J = 7.7 Гц, 1H), 3.82 (m, 2H), 2.66 (s, 1.3H), 1.88 (s, 6H). (Пік на 2.66 не ідентифікований.)
200	397.1	1.65	(500 МГц, DMSO-d6) 12.90 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 2H), 3.87 (d, J = 6.5 Гц, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.4 Гц, 3H), 0.00 (TMS)
201	445	1.7	(DMSO-d6) 12.75 (br s, 1H); 9.0 (dd, 1H); 8.55 (s, 1H); 8.45-8.25 (m, 3H); 6.7 (m, 1H); 5.2 (m, 1H); 4.2 (m, 2H); 4.05-3.7 (m, 2H); 3.1 (m, 1H); 2.6 (m, 1H).

Сполука №	M+H	RT	ЯМР
202	441	2.7	(DMSO-d6) 12.25 (br s, 1H); 8.4 (d, 1H); 8.35 (dd, 1H); 8.3 (d, 1H); 8.25 (s, 1H); 8.1 (s, 1H); 4.1 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.8 (m, 1H); 3.7 (m, 1H); 2.1-2.0 (m, 4H); 1.65 (s, 3H).
203	423	1.7	(DMSO-d6) 12.8 (br s, 1H); 8.5-8.2 (m, 5H); 6.7 (m, 1H); 4.0-3.7 (m, 4H); 2.2-2.0 (m, 4H); 1.7 (s, 3H).
204	427	1.5	(DMSO-d6) 12.85 (br s, 1H); 9.2-9.0 (m, 1H); 8.7-8.6 (m, 1H); 8.4 (m, 3H); 6.85 (m, 0.8H); 6.25 (m, 0.2H); 5.55 (d, 1H); 5.05 (dd, 0.8H); 4.8 (m, 0.2H); 4.2-3.6 (m, 4H); 2.8 (m, 1H); 2.3-2.15 (m, 1H).
205	423.1	2	
206	441.1	2	
207	459.1	2.1	(500 МГц, DMSO) 13.17 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.80 - 8.60 (m, 2H), 8.40 - 8.30 (m, 2H), 8.05 - 7.94 (m, 1H), 7.89 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.70 (m, 1H), 5.70 (tt, J = 15.1, 3.9 Гц, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 2H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 0.89 (t, J = 7.5 Гц, 3H).
208	477.1	2.2	(500 МГц, DMSO) 8.85 (s, 1H), 8.67 - 8.55 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.89 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.69 (m, 1H), 3.86 - 3.71 (m, 2H), 2.40 - 2.34 (m, 1H), 2.10 - 2.06 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 0.89 (t, J = 7.5 Гц, 3H).
209	359.1	1.6	(500 МГц, MeOD) 8.48 (dd, J = 2.8, 9.3 Гц, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.35 - 8.33 (m, 1H), 8.28 - 8.27 (m, 1H), 3.21 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 1.77 - 1.75 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Гц, 3H).
210	395.1	1.7	(500 МГц, DMSO) 12.35 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.39 (d, J = 6.1 Гц, 2H), 8.31 (d, J = 3.9 Гц, 1H), 8.27 - 8.25 (m, 2H), 5.95 - 5.71 (m, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 1.53 (br, 2H), 1.16 (br, 2H).
211	413	1.8	(500 МГц, MeOD) 8.46 - 8.43 (m, 2H), 8.37 (t, J = 4.8 Гц, 1H), 8.27 - 8.26 (m, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.38 (m, 2H). мультиплет (0.47H) at 8.71, ідентифікований як протон, здатний до обмінювання, який обмінений не повністю, що знижує до 0.38H після 1 год.
212	373.1	1.72	(500 МГц, DMSO-d6) 13.04 (s, 1H), 9.16 (d, J = 3.2 Гц, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.66 (d, J = 3.0 Гц, 1H), 8.39 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.15 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 6.68 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 3.88 - 3.84 (m, 1H), 1.60 (s, 6H), 0.84 (d, J = 6.2 Гц, 6H), 0.00 (TMS)
213	405.1	1.6	(500 МГц, MeOD) 8.83 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.18 (m, 1H), 4.21 (t, J = 4.8 Гц, 1H), 4.11 (t, J = 4.8 Гц, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.79 (s, 6H).
214	423	1.71	(500 МГц, MeOD) 8.79 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.29 (m, 1H), 5.67 - 5.43 (m, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.79 (s, 6H).

Сполука №	M+H	RT	ЯМР
215	441	1.8	(500 МГц, MeOD) 8.77 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 - 8.34 (m, 1H), 8.34 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.79 (s, 6H).
216	471	2.9	(500 МГц, DMSO) 12.32 (s, 1H), 8.69 (m, 2H), 8.28 - 8.13 (m, 3H), 4.9 - 4.75 (m, 1H), 4.7 - 4.5 (m, 1H), 3.95 - 3.75 (m, 3H), 2.15 - 1.95 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.6 (s, 1H), 1.44 - 1.41 (m, 1H), 1.1 - 0.85 (m, 3H)
217	439	1.8	(500 МГц, MeOD) 8.77 (s, 1H), 8.22 - 8.19 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.32 (bs, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 2.43 - 2.38 (m, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 1.86 - 1.82 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.0 Гц, 3H)
218	457	2.7	(500 МГц, MeOD) 8.78 - 8.77 (m, 1H), 8.20 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 2H), 4.90 (d, J = 9.4 Гц, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 2H), 2.58 - 2.40 (m, 1H), 2.24 - 2.21 (m, 1H), 2.0 - 2.1 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.50 (d, 1H), 1.4 - 1.23 (m, 3H)
219	452.9	2	(500 МГц, MeOD) 8.76 (s, 1H), 8.21 - 8.17 (m, 3H), 6.40 (d, J = 5.9 Гц, 1H), 4.90 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 4.04 - 3.88 (m, 2H), 3.63 (s, 1H), 2.53 - 2.39 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 3H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.60 - 1.45 (m, 1H), 1.08 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 1.01 (t, J = 7.1 Гц, 1H),
220	469.1	1.84	(500 МГц, DMSO) 13.52 - 13.35 (br, 1H), 13.12 - 12.96 (br, 1H), 9.07 - 8.61 (br, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.07 - 7.54 (m, 2H), 7.40 - 7.27 (br, 1H), 3.02 - 2.97 (m, 2H), 1.71 (s, 6H), 0.72 (t, J = 7.1 Гц, 3H).
221	487.1	1.85	(500 МГц, MeOD) 8.93 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.20 (t, J = 4.8 Гц, 1H), 4.11 (t, J = 4.9 Гц, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.36 - 3.35 (m, 2H), 1.87 (s, 6H).
222	505.1	1.9	(500 МГц, MeOD) 8.89 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.33 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.67 - 5.43 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.35 - 3.33 (m, 2H), 1.87 (s, 6H).
223	483	1.9	(500 МГц, MeOD) 8.91 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.12 - 3.08 (m, 2H), 1.86 (s, 6H), 1.33 - 1.25 (m, 2H), 0.62 (t, J = 7.5 Гц, 3H).
224	329.05	1.4	(500 МГц, MeOD) 8.49 (d, J = 3.2 Гц, 1H), 8.45 - 8.40 (m, 1H), 8.33 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.03 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 6.69 (d, J = 6.9 Гц, 1H), 4.77 - 4.75 (m, 1H), 3.3 (m перекриття з MeOH сигналом, 2H), 1.61 (d, 7.1 Гц, 3H), 1.10 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 0.00 (TMS)
225	346.93	1.4	
226	365	1.4	(500 МГц, MeOD) 8.49 (s, 1H), 8.41 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 8.33 - 8.32 (m, 1H), 8.04 (d, J = 6.9 Гц, 1H), 6.70 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 5.84 (t, J = 55.8 Гц, 1H), 3.74 - 3.44 (2m, 2H), 1.63 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 0.00 (TMS)
227	383	1.6	

Сполук а №	M+H	RT	ЯМР
228	391.1	2.3	(500 МГц, DMSO) 12.96 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.42 - 8.38 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 6.68 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 5.76 (t, J = 56.1 Гц, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 2.81 - 2.78 (m, 2H), 2.30 (dd, J = 8.6, 18.9 Гц, 2H), 2.01 (qn, J = 8.1 Гц, 2H), 0.00 (TMS)
229	409.1	2.4	(500 МГц, DMSO) 12.91 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (d, J = 6.7 Гц, 1H), 6.66 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 3.82 - 3.79 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.32 - 2.28 (m, 2H), 2.02 - 1.95 (m, 2H), 0.00 (TMS)
230	369.2	1.6	(500 МГц, DMSO) 12.92 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.65 (d, J = 6.5 Гц, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.23 (dd, J = 6.9, 14.1 Гц, 2H), 0.54 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 0.00 (TMS)
231	373.1	1.76	(500 МГц, DMSO-d6) 13.02 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.16 (d, J = 6.7 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.75 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 3.07 - 3.05 (m, 2H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 0.86 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.00 (TMS)
232	391.1	1.77	(500 МГц, DMSO-d6) 13.66 - 13.49 (m, 1H), 12.96 - 12.93 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.57 (d, J = 10.2 Гц, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 - 8.13 (m, 2H), 6.68 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 4.21 (d, J = 51.9 Гц, 2H), 3.28 (q, J = 5.4 Гц, 2H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 0.87 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 0.00 (TMS)
233	409.1	1.87	(500 МГц, DMSO-d6) 13.02 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 6.75 (d, J = 5.6 Гц, 1H), 5.86 - 5.64 (m, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 2.12 - 1.93 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 0.88 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 0.00 (TMS)
234	387.1	1.87	(500 МГц, DMSO-d6) 13.56 (s, 1H), 12.89 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.20 - 1.87 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 0.87 (t, J = 7.4 Гц, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.00 (TMS)
235	523.1	1.9	
236	355.2	1.8	
237	373.1	1.8	
238	398	2.6	(DMSO-d6) 12.56 (m, 1H); 8.80 (m, 0.5H); 8.55 (s, 0.5H); 8.50 (s, 0.5H); 8.45 (m, 1.0H); 8.40-8.30 (m, 1.5H); 8.28 (m, 1.5H); 8.10 (m, 0.5H); 3.80 (m, 2H); 1.42 (m, 6H)
239	410.9	1.7	(500 МГц, DMSO) (при 100 C) 12.26 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.43 (bs, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.23 (d, J = 6.3 Гц, 1H), 8.13 (bt, 1H), 6.46 (d, J = 6.3 Гц, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 2H), 1.62 - 1.60 (m, 2H), 1.23 - 1.17 (m, 2H), 0.0(TMS)

Сполука №	M+H	RT	ЯМР
240	395	1.6	(500 МГц, CD3OD, RT) 8.8 (m, 0.6 H), 8.65 (bt, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.45 (bd, 1H), 8.25 (m, 1.3H), 8.1 (d, 0.8 H), 6.7 (d, 1H), 3.9 (m, 2H), 1.8 (bm, 2H), 1.35 (bm, 2H), 0 (TMS)
241	371.1	1.76	
242	393.1	1.77	
243	411.1	1.86	
244	341.1	1.5	(500 МГц, MeOD, rt, містить конформери) 8.77 (dd, J = 2.8, 9.2 Гц, 0.29H), 8.54 - 8.49 (m, 1.66H), 8.31 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.26 - 8.24 (m, 0.3H), 8.10 (dd, J = 4.3, 7.2 Гц, 0.82H), 6.70 (d, J = 7.3 Гц, 0.29H), 6.66 (dd, J = 4.3, 7.2 Гц, 0.71H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 1.77 - 1.72 (m, 2H), 1.28 - 1.24 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.1 Гц, 0.98H), 0.96 (t, J = 7.1 Гц, 2.2H).
245	359.1	1.6	(500 МГц, MeOD, rt, містить конформери) 8.82 - 8.72 (m, 0.26H), 8.50 (m, 1.67H), 8.43 - 8.31 (m, 1.84H), 8.25 (br, 0.26H), 8.10 (d, J = 6.4 Гц, 0.72H), 6.70 - 6.65 (m, 1H), 4.48 - 4.25 (m, 2H), 3.49 - 3.37 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.27 (br, 2H).
246	377.1	1.65	(500 МГц, MeOD, rt, містить конформери) 8.77 (dd, J = 2.8, 9.1 Гц, 0.28H), 8.57 - 8.45 (m, 2.29H), 8.32 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.27 - 8.26 (m, 0.29H), 8.11 (dd, J = 4.0, 7.1 Гц, 0.74H), 6.72 (d, J = 7.3 Гц, 0.29H), 6.68 (d, J = 7.1 Гц, 0.73H), 5.89 - 5.60 (m, 1H), 3.59 - 3.47 (m, 2H), 1.80 - 1.76 (m, 2H), 1.34 - 1.30 (m, 2H).
247	355.1	1.6	(500 МГц, MeOD, rt, містить конформери) 8.77 (dd, J = 2.8, 9.3 Гц, 0.28H), 8.56 - 8.50 (m, 1.68H), 8.31 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.26 (dd, J = 4.4, 7.2 Гц, 0.28H), 8.10 (dd, J = 4.4, 7.2 Гц, 0.75H), 6.72 - 6.70 (m, 0.29H), 6.67 (m, 0.72H), 3.18 - 3.12 (m, 2H), 1.77 - 1.72 (m, 2H), 1.50 (m, 0.6H), 1.38 (m, 1.57H), 1.29 - 1.24 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.4 Гц, 0.92H), 0.67 (t, J = 7.3 Гц, 2.2H).
248	460.9	2.7	(DMSO-d6) 12.4 (s, 1H); 8.9 (m, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.35 (d, 1H); 8.3 (s, 1H); 8.2 (m, 1H); 5.5 (d, 1H); 4.9 (dd, 1H); 4.3-3.8 (m, 4H); 2.7 (m, 1H); 2.2-2.0 (m, 1H).
249	478.9	2.9	(DMSO-d6) 12.4 (s, 1H); 8.9 (m, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.4 (d, 1H); 8.3 (m, 1H); 8.2 (m, 1H); 5.05 (m, 1H); 4.3 (m, 2H); 3.9 (m, 2H); 3.0 (m, 1H); 2.5 (m, 1H).
250	373	1.59	(500 МГц, MeOD) 8.81 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.19 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.79 (s, 6H), 0.90 (t, J = 7.2 Гц, 3H).
251	391	1.61	(500 МГц, DMSO) 13.07 - 12.73 (br, 1H), 8.83 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.09 (br, 1H), 4.18 (t, J = 5.1 Гц, 1H), 4.08 (t, J = 5.1 Гц, 1H), 3.27 (q, J = 5.3 Гц, 1H), 3.22 (q, J = 5.3 Гц, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.65 (s, 6H).
252	409.1	1.69	(500 МГц, MeOD) 8.79 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.32 (br, 1H), 8.01 (s, 1H), 5.58 (m, 1H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.79 (s, 6H).

Сполука №	M+H	RT	ЯМР
253	427.1	1.77	(500 МГц, MeOD) 8.78 (s, 1H), 8.46 (br, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.79 (s, 6H). Не ідентифікований пік на d 1.94.
254	387	1.66	(500 МГц, MeOD) 8.81 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.12 - 3.09 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.79 (s, 6H), 1.33 (m, 2H), 0.67 (t, J = 7.4 Гц, 3H).
255	344	2	(500 МГц, MeOD) 8.79 (br, 0.27H), 8.59 (d, J = 8.9 Гц, 0.69H), 8.53 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 3.17 (m, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.08 (br, 0.93H), 0.91 (m, 2.14H).
256	385	1.9	
257	403	1.8	
258	421	2	
259	399.1	2	
260	428	2.7	(500 МГц, MeOD) 9.07 (s, 0.33H), 8.78 (s, 0.56H), 8.57 - 8.31 (m, 3.58H), 3.88 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.05 - 2.03 (m, 1H), 1.66 (m, 3H), 0.96 (t, J = 7.4 Гц, 3H).
261	412	2.5	(500 МГц, MeOD) 8.80 (m, 0.35H), 8.56 - 8.47 (m, 3.2H), 8.40 (m, 0.36H), 8.26 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.66 (m, 3H), 0.96 (t, J = 7.5 Гц, 3H).
262	360	2.1	
263	445	2.4	(DMSO-d6) 12.3 (br s, 1H); 8.9 (m, 1H); 8.4 (d, 1H); 8.35 (d, 1H); 8.25 (s, 1H); 8.2 (s, 1H); 5.5 (d, 1H); 4.9 (dd, 1H); 4.3-3.75 (m, 4H); 2.7 (m, 1H); 2.2-2.0 (m, 1H).
264	463	2.8	(DMSO-d6) 12.3 (br s, 1H); 8.9 (dd, 1H); 8.4-8.3 (m, 2H); 8.25-8.2 (m, 2H); 5.05 (d, 1H); 4.35 (m, 2H); 3.9 (m, 2H); 3.0 (m, 1H); 2.5 (m, 1H).
265	432.2	2.6	(CD3CN) 10.40 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.29 (m, 3H), 6.97 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.43 (dt, 2H), 3.49 (dt, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.22 (m, 1H)
266	450.2	2.7	(CD3CN) 10.48 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.30 (m, 3H), 7.01 (t, 1H), 5.90 (tt, 1H), 5.24 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.21 (m, 1H)
267	468.2	2.86	(CD3CN) 10.38 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.29 (m, 3H), 7.21 (t, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.20 (m, 1H)
268	450.1	1.88	
269	450.1	1.93	
270	374.1	2.3	(500 МГц, MeOD) 9.05 (s, 0.32H), 8.84 (s, 0.65H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 3.27 - 3.17 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.08 (m, 1H), 0.95 (t, J = 7.4 Гц, 5H).
271	358	2.1	(500 МГц, MeOD) 8.78 (br, 0.33H), 8.58 (d, J = 8.6 Гц, 0.81H), 8.53 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 2H), 2.17 - 2.13 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.71 - 1.57 (m, 3H), 0.95 (t, J = 7.5 Гц, 6H).

Сполука №	M+H	RT	ЯМР
272	450	2.4	(500 МГц, MeOD) 8.87 (s, 1H), 8.56 (bt, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, J = 6.9 Гц, 1H), 8.35 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 6.91 (d, J = 6.7 Гц, 1H), 5.09 (видимий d, 1H), 4.86 (видимий d, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.48 - 1.43 (m, 1H), 0.00 (TMS)
273	464.1	2.5	(500 МГц, MeOD) 8.86 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.44 (t, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 8.31 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 6.52 (bs, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.93 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 0.00 (TMS)
274	428	2.4	(DMSO-d6) (ротаційна суміш навколо 1.3:1): 12.6 (m, 1H); 9.0 (dd, 0.6H); 8.8 (dd, 0.4H); 8.65-8.3 (m, 4H); 5.6-5.35 (m, 1H); 4.8 (t, 0.6H); 4.7 (t, 0.4H); 4.35 (m, 0.4H); 4.2 (m, 0.6H) 4.1-3.7 (m, 3H); 2.75-2.6 (m, 1H); 2.25-2.05 (m, 1H).
275	428	2.3	(DMSO-d6) (ротаційна суміш навколо 1.3:1): 12.6 (m, 1H); 8.7-8.25 m, 5H); 5.5-5.3 (m, 1H); 4.9 (d, 0.6H); 4.75 (d, 0.4H); 4.1-3.7 (m, 4H); 2.75-2.6 (m, 1H); 2.4-2.3 (m, 1H).
276	444	2.5	(DMSO-d6) (ротаційна суміш навколо 1.3:1): 12.7 (m, 1H); 9.0-8.3 (m, 5H); 5.6-5.4 (m, 1H); 4.8 (t, 0.6H); 4.7 (t, 0.4H); 4.4-3.75 (m, 4H); 2.8-2.6 (m, 1H); 2.25-2.05 (m, 1H).
277	473	2.3	(DMSO-d6) 12.35 (m, 1H); 8.75-8.6 (m, 2H); 8.35-8.15 (m, 3H); 4.75 (m, 1H); 4.0-3.7 (m, 4H); 2.3 (m, 1H); 2.0 (m, 1H); 1.35 (s, 3H).
278	487	2.5	(DMSO-d6) 12.35 (m, 1H); 8.75-8.6 (m, 2H); 8.35-8.15 (m, 3H); 4.75 (m, 1H); 4.0-3.7 (m, 4H); 2.3 (m, 1H); 2.0 (m, 1H); 1.6 (m, 2H); 1.0 (m, 3H).
279	468.1	1.59	
280	455	1.5	(DMSO-d6) 13.05-12.9 (m, 1H); 8.8-8.25 (m, 5H); 6.75 (m, 0.7H); 6.35 (m, 0.3H); 4.95 (m, 0.7H); 4.75 (m, 0.3H); 4.05-3.6 (m, 4H); 2.4-2.1 (m, 2H); 1.4 (m, 3H).
281	469	1.6	(DMSO-d6) 13.0-12.9 (m, 1H); 8.8-8.25 (m, 5H); 6.7 (m, 0.7H); 6.3 (m, 0.3H); 5.05-4.8 (m, 1H); 4.1-3.6 (m, 4H); 2.4-2.05 (m, 2H); 1.75-1.6 (m, 2H); 1.05-0.9 (m, 3H).
282	392.9	2.7	(500 МГц, MeOD) 8.80 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 3.19 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 1.74 (s, 6H), 0.93 (t, J = 7.2 Гц, 3H).
283	410.9	2.7	(500 МГц, MeOD) 8.81 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.19 - 8.17 (m, 0.33H), 4.23 (dt, J = 47.4, 5.1 Гц, 2H), 3.42 (dt, J = 25.5, 5.1 Гц, 2H), 1.75 (s, 6H).
284	439.9	1.9	(500 МГц, MeOD) 8.72 (s, 1H), 8.57 - 8.53 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 2H), 1.75 (s, 6H).

Сполука №	M+H	RT	ЯМР
285	428	2.8	(500 МГц, MeOD) 9.07 (d, J = 1.9 Гц, 0.53H), 8.81 - 8.78 (m, 0.84H), 8.55 (d, J = 10.5 Гц, 1H), 8.45 (d, J = 15.6 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 4.56 - 4.52 (m, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 3.89 - 3.84 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 1.12 - 1.06 (m, 6H).
286	428.9	2.9	(500 МГц, MeOD) 8.79 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33 - 8.28 (m, 2.8H), 5.64 (tt, J = 56.5, 4.2 Гц, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 1.74 (s, 6H).
287	446.9	3	(500 МГц, MeOD) 8.78 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.45 (t, J = 6.1 Гц, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, J = 3.3 Гц, 2H), 3.86 - 3.44 (m, 2H), 1.73 (s, 6H).
288	437.96	2.9	(500 МГц, MeOD) 9.24 (m, 0.5H), 8.87 - 8.73 (m, 0.27H), 8.62 - 8.29 (m, 2.7H), 7.76 - 7.37 (m, 0.46H), 3.86 - 3.76 (m, 2H), 1.80 - 1.50 (m, 6H).
289	403.5	2.9	(DMSO-d6) 12.3 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.3-8.2 (m, 2H); 8.1 (s, 1H); 7.65 (m, 1H); 4.1-3.85 (m, 2H); 3.15-2.9 (m, 2H); 2.1-1.9 (m, 4H); 1.6 (s, 3H); 0.8 (m, 3H).
290	421.5	2.9	(DMSO-d6) 12.3 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.25 (m, 2H); 8.1 (s, 1H); 7.95 (m, 1H); 4.35-4.05 (m, 3H); 3.95 (m, 1H); 3.35-3.2 (m, 2H); 2.1-1.9 (m, 4H); 1.6 (s, 3H).
291	439.5	3	(DMSO-d6) 12.3 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.15-8.05 (m, 2H); 5.8 (dd, 1H); 4.1 (m, 1H); 3.9 (m, 1H); 3.4 (m, 2H); 2.1-1.9 (m, 4H); 1.6 (s, 3H).
292	417.1	2.7	(DMSO-d6) 12.3 (s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.25 (m, 2H); 8.1 (s, 1H); 7.7 (dd, 1H); 4.1 (m, 1H); 3.9 (m, 1H); 3.1-2.8 (m, 2H); 2.1-1.9 (m, 4H); 1.6 (s, 3H); 1.35-1.15 (m, 2H); 0.6 (m, 3H).
293	455.1	2.09	
294	483.1	2.42	
295	453	2.02	
296	410.3	1.75	
297	407.1	2.3	(DMSO-d6): 12.45 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.4-8.2 (m, 4H); 5.5 (d, 1H); 4.75 (t, 1H); 4.25-3.9 (m, 2H); 3.2-3.0 (m, 2H); 2.6-2.0 (m, 2H); 1.0 (m, 3H).
298	421.2	2.5	(DMSO-d6) 12.4 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.4-8.2 (m, 4H); 5.5 (d, 1H); 4.75 (t, 1H); 4.25-3.9 (m, 2H); 3.8 (m, 1H); 3.0 (m, 1H); 2.3-2.0 (m, 2H); 1.45-1.2 (m, 2H); 0.75 (m, 3H).
299	425.1	2.3	(DMSO-d6) 12.4 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.6 (m, 1H); 8.35-8.2 (m, 3H); 5.5 (d, 1H); 4.8 (t, 1H); 4.45 (m, 1H); 4.3-3.9 (m, 3H); 3.3 (m, 1H); 2.7 (m, 1H); 2.3-2.0 (m, 2H).
300	443.1	2.5	(DMSO-d6) 12.4 (br s, 1H); 8.8-8.6 (m, 2H); 8.4-8.2 (m, 3H); 5.9 (dd, 1H); 5.5 (d, 1H); 4.85 (t, 1H); 4.3-3.9 (m, 2H); 2.75-2.0 (m, 4H).
301	441.1	2.6	
302	465.2	1.9	
303	411.2	1.8	
304	447.2	1.8	

Сполука а №	M+H	RT	ЯМР
305	425.2	1.9	
306	437.2	1.8	
307	455.2	2	
308	437.2	1.9	
309	457.1	1.8	(DMSO-d6) 12.3 (br s, 1H); 8.75 (s, 1H); 8.35-8.2 (m, 3H); 8.1 (s, 1H); 6.45 (m, 1H); 5.55 (m, 1H); 4.2-3.7 (m, 4H); 2.4-2.2 (m, 2H); 1.7 (s, 3H).

Таблиця 6

Сполука №	M+H	RT	ЯМР
310	409.00	1.80	DMSO-d6: 12.25 (br s, 1H); 8.8 (m, 1H); 8.7 (m, 1H); 8.35-8.3 (m, 2H); 8.2 (m, 1H); 7.2 (m, 1H); 4.85 (d, 1H); 4.0 (m, 1H); 3.95-3.8 (m, 3H); 2.35 (m, 1H); 2.1-1.85 (m, 3H).
311	409.00	1.80	DMSO-d6: 12.25 (br s, 1H); 8.8 (m, 1H); 8.7 (m, 1H); 8.35-8.3 (m, 2H); 8.2 (m, 1H); 7.2 (m, 1H); 4.85 (d, 1H); 4.0 (m, 1H); 3.95-3.8 (m, 3H); 2.35 (m, 1H); 2.1-1.85 (m, 3H).
312	444.90	2.20	500МГц DMSO-d6 @60C: 12.8(br m,1H), 8.85(m,1H), 8.8(m,1H), 8.65(s,1H), 8.3(d,1H), 8.25(1H), 7.75(br m,1H), 7.3(d,1H), 4.85(m,1H),3.9(m,2H), 3.0(d m,2H), 2.2(s,3H)
313	495.00	2.30	
314	438.00	2.00	500МГц MeOD-d4: 8.68(m,1H), 8.5(s,1H), 8.35(s,1H), 8.1(d,1H),6.71(d,1H), 4.04(m,1H), 3.99m,1H), 2.7(t,2H), 2.4(m,1H), 2.24(m,1H)
315	456.00	2.80	500МГц MeOD-d4: 8.66(s,1H), 8.4(s,1H), 8.35(d,1H), 8.3(d,1H),5.45(m,1H, partially ex), 5.04(m,1H), 4.01m,1H), 3.93(m,1H), 2.73(t,2H), 2.5(m,1H), 2.32(m,1H)
316	488.00	2.10	500МГц MeOD-d4: 8.77(s,1H), 8.71(s,1H), 8.5(d,1H), 8.35(s,1H), 8.02(t,1H), 7.88(d,1H), 7.71(t,1H), 5.25(m,1H), 4.02(m,1H), 3.90(m,1H)2.73(t,2H), 2.6(m,1H), 2.5(m,1H)
317	482.00	2.70	DMSO d5 12.8 (bs, 1H); 8.7 (bs, 1H); 8.5 (m, 2H); 8.4 (s, 1H); 7.7 (s, 1H); 6.9 (s, 1H); 4.8 (m, 1H); 3.8 (m, 2H); 3.6 (m, 3H); 2.9 (m, 2H); 2.0 (m, 2H); 1.2 (m, 2H)
318	496.10	2.90	DMSO d5 12.6 (bs, 1H); 8.8 (bs, 1H); 8.7 (m, 2H); 8.4 (s, 1H); 7.7 (s, 1H); 6.9 (s, 1H); 4.8 (m, 1H); 3.8 (m, 2H); 3.6 (m, 2H); 3.5 (m, 5H); 2.0 (m, 2H); 1.2 (t, 3H)
319	510.10	3.10	DMSO d5 12.6 (bs, 1H); 8.9 (bs, 1H); 8.6 (m, 2H); 8.4 (s, 1H); 7.8 (s, 1H); 4.7 (m, 1H); 3.9 (m, 2H); 3.7 (m, 2H); 3.3 (m, 2H); 2.0 (m, 2H); 1.5 (m, 2H); 0.9 (t, 3H)
320	508.10	3.00	DMSO d5 12.6 (bs, 1H); 8.8 (bs, 1H); 8.6 (m, 2H); 8.4 (s, 1H); 7.7 (s, 1H); 4.7 (m, 1H); 4.0 (m, 2H); 3.8 (m, 2H); 2.9 (s, 1H); 2.0 (m, 2H); 1.9 (m, 3H); 0.8 (t, 2H); 0.6 (m, 1H)
321	424.20	1.50	(d4-метанол) 8.86 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 5.65 (br s, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.03-3.35 (m, 7H)

Сполука №	M+H	RT	ЯМР
322	403.10	2.10	DMSO-d6: 12.5 (s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.3 (m, 3H); 7.9 (d, 1H); 4.65 (d, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.85 (m, 2H); 2.25 (m, 1H); 2.0 (m, 3H); 1.05 (m, 3H).
323	395.10	1.70	(500 МГц, DMSO-d6) d 12.31 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.65 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 8.61 (t, J = 6.3 Гц, 1H), 8.38 (d, J = 4.1 Гц, 1H), 8.29 (dd, J = 4.7, 1.5 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 7.9, 4.7 Гц, 1H), , 3.81 (m, 2H), 1.57 (t, 2H), 1.19 (t, 2H)
324	385.20	1.70	DMSO-d6: 13.0 (br s, 1H); 8.7-8.6 (m, 2H); 8.4 (m, 1H); 8.3 (m, 1H); 8.15 (d, 0.3H); 8.0 (d, 0.7H); 6.75 (d, 0.7H); 6.3 (d, 0.3H); 4.85 (d, 0.7H); 4.5 (0.3H); 4.0-3.85 (m, 1H); 3.8-3.6 (m, 2H); 2.35 (m, 1H); 2.05 (m, 3H); 1.1 (dd, 2H); 0.95 (dd, 4H).
325	399.10	2.10	DMSO-d6: 12.4 (br s, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.55 (m, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.25 (s, 1H); 4.7 (d, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.85 (m, 2H); 3.8 (m, 1H); 3.0 (s, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.0 (m, 3H).
326	452.39	3.60	CD3OD/CDCl3: 1.68 (6H, s), 2.14 (2H, m), 3.38 (2H, m), 7.98 (1H, t), 8.22 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.83 (1H, s)
327	438.41	3.56	CD3OD/CDCl3: 1.70 (6H, s), 3.81 (2H, m), 7.59 (1H, m), 8.22 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.45 (1H, t), 8.58 (1H, s), 8.81 (1H, s)
328	404.34	3.23	DMSO-d6/CD3OD/CDCl3: 1.58 (6H, s), 3.12 (1H, s), 3.75 (2H, m), 7.21 (1H, m), 8.19 (1H, s), 8.28 (1H, m), 8.45 (1H, t), 8.69 (1H, s), 8.71 (1H, d)
329	470.35	3.24	MeOD: 1.75 (6H, s), 2.16 (2H, m), 3.35 (2H, m), 8.34 (2H, s), 8.48 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.85 (1H, s)
330	381.20	1.50	DMSO-d6: 12.8 (s, 1H); 8.7-8.5 (m, 3H); 8.4-8.25 (m, 2H); 6.7 (m, 0.7H) 6.3 (m, 0.3H); 4.8 (m, 0.7H); 4.6 (m, 0.3H); 4.0-3.6 (m, 4H); 2.95 (m, 1H); 2.35 (m, 1H); 2.05 (m, 3H).
331	383.20	1.70	DMSO-d6: 12.9 (br s, 1H); 8.8 (s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.6 (s, 1H); 8.4 (s, 1H); 8.15 (m, 1H); 6.8 (s, 1H); 4.7 (s, 1H); 4.05-3.85 (m, 2H); 3.1 (s, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.1-0.95 (m, 6H).
332	387.40	2.00	DMSO-d6: 12.95 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.6 (s, 1H); 8.4 (s, 1H); 8.15 (m, 2H); 6.8 (s, 1H); 4.6 (s, 1H); 3.9 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.1-0.95 (m, 12H).
333	400.20	2.00	DMSO-d6: 12.35 (br s, 1H); 8.77 (dd, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.2 (s, 1H); 4.7 (d, 1H); 4.1 (m, 2H); 3.95 (m, 1H); 3.8 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.0 (m, 3H).
334	382.20	1.50	DMSO-d6: 12.9 (br s, 1H); 8.95 (dd, 1H); 8.75 (m, 0.4H); 8.6 (m, 1.6H); 8.4-8.3 (m, 2H); 6.75 (d, 0.8H); 6.35 (d, 0.2H); 4.9 (d, 0.8H); 4.65 (d, 0.2H); 4.2-4.0 (m, 2H); 3.8 (m, 1H); 3.6 (m, 1H); 2.35 (m, 1H); 2.1-2.0 (m, 3H).
335	387.40	2.00	
336	403.40	1.90	
337	385.40	1.80	
338	511.20	2.50	DMSO-d6: 8.60 (m, 2H); 8.30 (s, 1H); 8.23 (bs, 1H); 5.50 (m, 2H); 4.38 (m, 2H); 4.10 (m, 2H); 3.38 (m, 4H); 2.50 (m, 1H); 1.90-2.00 (m, 3H); 1.32 (t, 3H)

Сполука №	M+H	RT	ЯМР
339	421.30	2.00	
340	455.20	2.10	
341	439.20	1.90	DMSO-d6: 13.0 (bs, 1H); 8.55 (m, 1H); 8.45 (m, 1H); 8.35 (m, 1H); 6.72 (m, 1H); 5.60 (m, 1H); 4.20-3.70 (m, 5H); 3.30 (s, 3H); 2.00 (m, 3H)
342	457.10	2.40	DMSO-d6: 8.30 (m, 1H); 8.30 (m, 3H); 7.70 (m, 1H); 5.40 (m, 1H); 4.20-3.70 (m, 5H); 3.30 (s, 3H); 2.00 (m, 3H)
343	379.20	2.04	(500 МГц, DMSO) 12.83 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.61 (t, J = 7.6 Гц, 2H), 8.37 (d, J = 4.5 Гц, 1H), 8.17 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 7.27 (dd, J = 4.7, 7.7 Гц, 1H), 6.69 (d, J = 6.9 Гц, 1H), 3.79 - 3.76 (m, 2H), 1.63 (s, 6H)
344	366.10	1.87	DMSO-d6: 12.5 (m, 1H); 8.95 (m, 0.5 H); 8.78 (m, 0.5H); 8.65 (m, 0.5H); 8.52 (m, 0.5H); 8.48 (s, 1H); 8.32-8.25 (m, 2H); 8.30 (m, 1.5H); 8.12 (m, 1H); 7.20 (m, 1H); 4.54 (m, 1H); 3.80 (m, 2H); 1.32 (m, 3H)
345	411.20	1.90	(500 МГц, DMSO-d6) 12.20 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 1.4, 7.9 Гц, 1H), 8.43 (t, J = 6.2 Гц, 1H), 8.32 - 8.28 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.5 (bs, 1H), 7.20 (dd, J = 4.7, 7.9 Гц, 2H), 3.81 - 3.73 (m, 2H), 2.20 - 2.16 (m, 1H), 1.99 - 1.95 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 0.82 (t, J = 7.5 Гц, 3H)
346	393.20	1.60	(DMSO-d6, 300 МГц) 11.95 (bs, 1H), 8.7 (d, 1H), 8.25 (m, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.38 (bd, 1H), 3.75 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 0.8 (t, 3H);
347	425.27	2.25	(500 МГц, MeOD) 8.87 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.27 - 8.26 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 5.0, 8.0 Гц, 1H), 3.86 (m, 2H), 2.29 (t, J = 7.5 Гц, 4H), 0.87 (t, J = 7.5 Гц, 6H)
348	407.20	1.67	(500 МГц, DMSO-d6) d 12.81 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.68-8.57 (m, 3H), 8.38 (d, J = 3.3 Гц, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 2.26-2.12 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 0.82 - 0.78 (m, 6H)
349	373.40	1.74	
350	407.40	1.72	CD3CN: 9.89 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.49 (d, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.02 (dd, 6H)
351	425.40	1.40	DMSO-d6: 12.2 (br s, 1H); 8.85 (m, 1H); 8.7 (d, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.15 (m, 1H); 7.2 (m, 1H); 4.9 (dd, 1H); 4.45 (m, 1H); 4.05-3.7 (m, 4H); 2.3 (m, 1H); 1.95 (m, 1H).
352	407.40	1.40	DMSO-d6: 12.8 (br s, 1H); 9.1 (m, 1H); 8.7-8.6 (m, 2H); 8.45-8.3 (m, 2H); 7.4 (m, 0.3H); 7.3 (m, 0.7H); 6.85 (d, 0.7H); 6.35 (d, 0.3H); 5.1 (dd, 0.7H); 4.8 (dd, 0.3H); 4.5 (m, 1H); 4.2-3.6 (m, 4H); 2.4 (m, 1H); 2.1 (m, 1H).
353	401.40	1.95	
354	387.40	1.87	
355	369.30	1.69	
356	409.40	2.25	
357	423.30	1.90	
358	405.40	1.80	

Сполука №	M+H	RT	ЯМР
359	399.10	1.80	DMSO-d ₆ : 12.7 (br s, 1H); 8.8 (s, 1H); 8.7-8.2 (s, 3H); 6.5 (m, 0.8H); 6.2 (m, 0.2H); 4.2 (m, 0.3H); 4.0 (m, 0.7H); 3.8-3.6 (m, 2H); 3.4 (m, 1H); 3.2-3.05 (m, 1H); 2.7 (m, 2H); 2.2 (m, 3H); 2.05 (m, 1H); 1.7 (s, 2.7H); 1.6 (s, 0.3H); 1.0 (m, 0.3H); 0.7 (m, 2.7H).
360	379.20	1.60	DMSO-d ₆ : 11.92 (m, 1H); 8.72 (bs, 1H); 8.22 (m, 1H); 8.05 (m, 2H); 7.42 (m, 1H); 7.18 (m, 1H); 6.32 (bs, 1H); 5.22 (m, 1H); 4.20 (m, 2H); 3.32 (s, 3H); 1.35 (m, 3H)
361	397.10	1.90	DMSO-d ₆ : 11.9 (m, 1H); 8.55 (m, 1H); 8.25 (m, 1H); 8.18 (m, 1H); 7.98 (m, 1H); 7.65 (m, 1H); 7.15 (m, 1H); 5.15 (m, 1H); 4.18 (m, 2H); 3.30 (s, 2.5H); 2.90 (s, 0.5H); 1.35 (m, 3H)
362	357.10	1.51	
363	343.10	1.40	
364	361.10	1.41	
365	391.10	1.85	
366	393.10	1.60	(500 МГц, DMSO) 12.83 (s, 1H), 9.2 (bs, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.68 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42 (d, J = 4.6 Гц, 1H), 8.15 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 7.35 (dd, J = 4.8, 7.8 Гц, 1H), 6.86 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 4.86 (t, J = 6.3 Гц, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.90 - 3.85 (m, 1H), 2.31 (t, J = 6.6 Гц, 1H), 1.02 (d, 6H)
367	410.91	2.10	(500 МГц, DMSO) 12.36 (s, 1H), 8.86 (t, J = 6.3 Гц, 1H), 8.72 (dd, J = 1.4, 7.9 Гц, 1H), 8.35 - 8.31 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 4.7, 7.9 Гц, 1H), 4.60 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 2.28 (td, J = 13.8, 6.9 Гц, 1H), 1.02 (t, 6H),
368	474.00	1.60	
369	490.00	1.80	
370	504.10	1.90	
371	477.00	1.50	
372	491.00	1.60	
373	409.00	1.40	DMSO-d ₆ : 12.9 (m, 1H); 8.95-8.85 (m, 1H); 8.8-8.65 (m, 2H); 8.55-8.3 (m, 2H); 7.4 (m, 0.3H); 7.3 (m, 0.7H); 6.85 (d, 0.7H); 6.5 (d, 0.3H); 5.55 (d, 1H); 5.2 (d, 0.7H); 5.0 (d, 0.3H); 4.3-3.8 (m, 4H); 2.8-2.6 (m, 1H); 2.5-2.4 (m, 1H).
374	427.00	1.60	DMSO-d ₆ : 12.8 (br s, 1H); 9.1 (m, 1H); 8.7-8.35 (m, 4H); 7.3 (m, 1H); 6.8 (m, 0.7H); 6.5 (m, 0.3H); 5.3 (m, 0.7H); 5.1 (m, 0.3H); 4.3 (m, 2H); 3.9 (m, 2H); 3.15 (m, 1H); 2.65 (m, 1H).
375	409.00	1.40	DMSO-d ₆ : 12.9 (m, 1H); 9.25-9.1 (m, 1H); 8.75-8.6 (m, 2H); 8.45-8.35 (m, 2H); 7.4 (m, 0.3H); 7.3 (m, 0.7H); 6.9 (d, 0.7H); 6.3 (d, 0.3H); 5.6 (d, 1H); 5.1 (dd, 0.7H); 4.9 (dd, 0.3H); 4.5 (m, 0.3H); 4.2 (m, 0.7H); 4.3-3.6 (m, 3H); 2.8 (m, 1H); 2.3-2.1 (m, 1H).
376	343.10	1.37	
377	361.10	1.48	
378	325.10	1.37	
379	339.10	1.49	

Сполука №	M+H	RT	ЯМР
380	397.10	1.60	
381	379.10	1.99	
382	429.35	1.70	(500 МГц, MeOD) 8.83 (d, J = 8 Гц, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.59 - 8.57 (m, 2H), 8.42 - 8.41 (m, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 4.4, 8.2 Гц, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 2H), 1.88 (s, 6H).
383	423.00	2.10	DMSO-d6: 12.3 (s, 1H); 8.7 (d, 1H); 8.45-8.25 (m, 3H); 8.15 (s, 1H); 7.25 (m, 1H); 4.15 (m, 1H); 4.0 (m, 1H); 3.85 (m, 1H); 3.7 (m, 1H); 2.05 (m, 4H); 1.75 (s, 3H).
384	405.10	1.50	DMSO-d6: 12.8 (s, 1H); 8.8-8.2 (m, 5H); 7.4 (m, 0.2H); 7.25 (m, 0.8H); 6.8 (d, 0.8H); 6.15 (d, 0.2H); 4.2 (m, 0.2H); 3.95 (m, 0.8H); 3.8 (m, 3H); 2.2-2.0 (m, 4H); 1.8-1.6 (m, 3H).
385	488.00	1.70	
386	380.00	1.90	DMSO-d6: 12.4 (bs, 1H); 8.92 (m, 0.5H); 8.62 (m, 0.5H); 8.50 (s, 0.5H); 8.42 (s, 0.5H); 8.40-8.20 (m, 4H); 7.20 (m, 0.5H); 7.15 (m, 0.5H); 3.72 (m, 2H); 1.45 (m, 6H)
387	421.10	1.50	(500 МГц, DMSO) 12.81 (s, 1H), 8.65 - 8.56 (m, 3H), 8.36 (d, J = 4.4 Гц, 1H), 8.22 (d, J = 6.9 Гц, 1H), 7.26 (dd, J = 4.7, 7.9 Гц, 1H), 6.85 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 3.80 (bm, 4H), 3.66 - 3.62 (m, 2H), 2.26 - 2.22 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 0.00 (TMS)
388	453.30	1.68	(500 МГц, MeOD) 8.88 (dd, J = 1.5, 8.1 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (d, J = 3.1 Гц, 1H), 8.32 - 8.26 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 4.7, 8.0 Гц, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.19 (t, J = 4.8 Гц, 1H), 4.11 - 4.09 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.35 - 3.32 (m, 2H), 1.87 (s, 6H), 1.38 - 1.29 (m, 2H, домішка).
389	489.00	1.78	(500 МГц, MeOD) 8.82 (dd, J = 1.4, 8.1 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.40 (d, J = 3.2 Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 4.7, 8.0 Гц, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.80 - 3.77 (m, 2H), 1.87 (s, 6H).
390	471.10	1.70	(500 МГц, MeOD) 8.85 (dd, J = 1.4, 8.1 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.42 - 8.40 (m, 1H), 8.37 - 8.30 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 4.7, 8.0 Гц, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.64 - 5.41 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 1.87 (s, 6H).
391	449.20	1.70	(500 МГц, MeOD) 8.88 - 8.87 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.40 (d, J = 3.3 Гц, 1H), 8.03 - 8.02 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 4.7, 8.1 Гц, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.07 (m, 2H), 1.86 (s, 6H), 1.29 (m, 2H), 0.61 (t, J = 7.5 Гц, 3H).
392	339.10	1.45	
393	353.10	1.56	
394	357.10	1.47	
395	375.10	1.56	
396	427.00	1.90	DMSO-d6: 12.25 (s, 1H); 8.95 (m, 1H); 8.7 (d, 1H); 8.35 (d, 1H); 8.3 (m, 1H); 8.2 (m, 1H); 7.25 (dd, 1H); 5.5 (d, 1H); 4.95 (dd, 1H); 4.3-3.75 (m, 4H); 2.7 (m, 1H); 2.2-2.0 (m, 1H).
397	445.00	2.30	DMSO-d6: 12.15 (s, 1H); 8.9 (m, 1H); 8.65 (d, 1H); 8.35

Сполука №	M+H	RT	ЯМР
			(d, 1H); 8.3 (m, 1H); 8.15 (m, 1H); 7.2 (m, 1H); 5.1 (m, 1H); 4.3 (m, 2H); 3.9 (m, 2H); 3.0 (m, 1H); 2.5 (m, 1H).
398	394.00	2.10	(500 МГц, MeOD) 9.14 (m, 0.25H), 8.95 (d, J = 6.7 Гц, 0.66H), 8.59 - 8.41 (m, 3.64H), 7.45 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 2.21 - 2.18 (m, 1H), 2.05 - 2.02 (m, 1H), 1.67 (m, 3H), 0.97 (t, J = 7.3 Гц, 3H).
399	325.90	1.60	
400	340.00	1.80	(500 МГц, MeOD) 9.07 (br, 0.24H), 8.54 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.3 Гц, 1H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 3.25 - 3.15 (m, 2H), 2.19 - 2.00 (m, 2H), 1.65 (m, 3H), 0.97 - 0.90 (m, 6H).
401	410.10	2.10	DMSO-d ₆ (ротаційна суміш навколо 1.3:1): 12.45 (m, 1H); 9.05 - 8.3 (m, 5H); 7.3-7.2 (m, 1H); 5.6-5.4 (m, 1H); 4.8 (t, 0.6H); 4.7 (t, 0.4H); 4.45 3.75 (m, 4H); 2.8-2.6 (m, 1H); 2.25-2.1 (m, 1H).
402	410.10	2.00	DMSO-d ₆ (ротаційна суміш навколо 1.3:1): 12.45 (m, 1H); 8.8-8.3 m, 5H); 7.3-7.15 (m, 1H); 5.5-5.35 (m, 1H); 4.9 (d, 0.6H); 4.75 (d, 0.4H); 4.15-3.8 (m, 4H); 2.75-2.6 (m, 1H); 2.4-2.3 (m, 1H).
403	392.10	2.00	
404	409.10	1.50	
405	409.00	1.50	

Приклад 3: Дослідження пригнічення JAK3 кінази

[0216] Сполуки були перевірені на їхню здатність пригнічувати JAK3 з використанням описаного нижче дослідження. Реакції проводили в буфері кінази, що містить 100 мМ HEPES (pH 7.4), 1 мМ DTT, 10 мМ MgCl₂, 25 мМ NaCl і 0.01% BSA. Концентрації субстрату при дослідженні були 5 мкМ АТФ (200 uCi/мкмол АТФ) і 1 мкМ полі(Glu)₄Тур. Реакції виконували при 25 °C і 1 нМ JAK3.

[0217] У кожному лунку 96- лункового полікарбонатного планшета додавали 1,5 мкл потенціального інгібітору JAK3 разом із 50 мкл буфера кінази, що містив 2 мкМ полі(Glu)₄Тур і 10 мкМ АТФ. Потім це змішували й додавали 50 мкл буфера кінази, що містив 2 нМ JAK3 ферменту, щоб начати реакцію. Після 20 хвилин при кімнатній температурі (25°C), реакцію зупиняли 50 мкл 20% трифтороцтової кислоти (TCA), що також містила 0,4 мМ АТФ. Повний вміст кожної лунки потім переносили до 96 лункової скловолоконної фільтрувальної пластини, використовуючи TomTek Cell Harvester. Після промивання додавали 60 мкл сцинтиляційної рідини й реєстрували інкорпорування ³³P на Perkin Elmer TopCount.

Приклад 4: Дослідження пригнічення JAK2 кінази

[0218] Дослідження були такі самі, що й в Прикладі 3, крім того, що використовували фермент JAK-2, кінцева концентрація полі (Glu)₄Тур становила 15 мкМ і кінцева концентрація АТФ становила 12 мкМ.

[0219] Було знайдено, що всі сполуки, показані в Таблицях 1, 2 і 3 пригнічують JAK3 із K_i менше 0,1 мкМ, за виключенням сполук 22, 35, 56, 68, 177, 223, 310, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 326, 336, 337, 338, 339, 340, 351, 356, 367, 369, 370, 388 і 390. Всі сполуки Таблиць 1, 2 і 3 пригнічують JAK3 із K_i менше 2,0 мкМ, за виключенням сполук 68 і 319. Було знайдено, що всі сполуки таблиць 1, 2 і 3 пригнічують JAK2 із K_i менше 0.5 мкМ, за виключенням сполук 9, 22, 35, 56, 57, 68, 310, 317, 38, 319, 320, 321, 336, 338, 339, 340, 348, 351, 356, 367 і 372. Всі сполуки Таблиць 1, 2 і 3 пригнічують JAK2 із K_i менше 5,0 мкМ, за виключенням сполук 68, 318 і 319.

Приклад 5: Дослідження клітинного пригнічення JAK3

[0220] HT-2 клітини A5E клону (ATCC Cat. # CRL-1841) вирощували й підтримували при 37°C у вологому інкубаторі в середовищі клітинної культури (RPMI 1640, доповнена 2 мМ L-глютаміну, відрегульована так, щоб містити 1,5 г/л бікарбонату натрію, 4,5 г/л глюкози, 10 мМ HEPES, 1,0 мМ пірувату натрію, 0,05 мМ 2-меркаптоетанолу, 10% сироватки коров'ячого зародка і 10 об. % шурячого T-STIM фактора [Fisher Scientific Cat # CB40115] з Con A). У день експерименту HT-2 клітини промивали, ресуспендували при густині 5 x 10⁶ клітин на мл у середовищі свіжої клітинної культури без T-STIM і інкубували протягом 4 годин без T-STIM. Після 4 годин, 50 мл (0,25 x 10⁶ клітин) ресуспендованих клітин додавали в кожен лунку 96 лункового планшета. Послідовно розводили сполуки в DMSO і потім додавали до RPMI. 100 мкл розведених сполук додавали в кожен

лунку й планшети інкубували протягом 1 години при 37°C. Додавали 50 мкл рекомбінантного щурячого інтерлейкіну -2 (rmIL-2) при 40нг/мл (R & D systems Inc. Cat # 402-ML) і планшети інкубували протягом 15 хвилин при 37°C.

[0221] Потім планшети центрифугували протягом 5 хвилин при 1000 об/хв., супернатант видаляли й додавали 50 мкл 3,7% формальдегіду в фосфатному забуференому розсолі (PBS) у кожну лунку. Планшети інкубували 5 хвилин при кімнатній температурі на планшетному вібраторі. Планшети знов центрифугували при 1000 об/хв. протягом 5 хвилин. Супернатант видаляли, 50 мкл 90% метанолу додавали в кожну лунку й планшети інкубували на льоду протягом 30 хвилин. Супернатант видаляли й планшети промивали PBS. 25 мкл розведеного 1:10 Phospho STAT-5 (Y694) PE кон'югованого антитіла (PS-5 PE antibody; Becton-Dickinson Cat. # 61256) на лунку додавали до планшетів і планшети інкубували протягом 45 хвилин при кімнатній температурі на планшетному вібраторі. Додавали 100 мкл PBS і планшети центрифугували. Супернатант видаляли й клітини ресуспендували в 100 мкл PBS. Потім планшети досліджували на 96 лунковому планшет-ридері FACS (Guava PCA-96).

[0222] У цьому дослідженні було знайдено, що сполуки за винаходом пригнічують JAK3.

Приклад 6: Дослідження клітинного пригнічення JAK2

[0223] TF-1 клітини (ATCC Cat. # CRL-2003) вирощували й витримували при 37°C у вологому інкубаторі в середовищі клітинної культури

(RPMI1640, доповнена 2 mM L-глутаміну, відрегульована так, щоб містити 1,5 г/л бікарбонату натрію, 4,5 г/л глюкози, 10 mM HEPES, 1,0 mM пірувату натрію, 10% сироватки коров'ячого зародка і рекомбінантного колонієстимулюючого фактора гранулоцитів-макрофагів людини [rhGMCSF, R&D Systems Inc. Cat. # 215-GM]). У день експерименту TF-1 клітини промивали, ресуспендували при густині 5×10^6 клітин на мл у середовищі свіжої клітинної культури без rhGMCSF і інкубували протягом 4 годин без rhGMCSF. Після 4 годин 50 мкл (0.25×10^6 клітин) ресуспендованих клітин добавили у кожну лунку 96-лункового планшета. Послідовне розведення сполук було здійснене в DMSO із наступним додаванням до RPMI. 100 мкл розведених сполук додавали у кожну лунку й планшети інкубували протягом 1 години при 37°C. Додавали 50 мкл rhGMCSF при нг/мл і планшети інкубували протягом 15 хвилин при 37°C. Потім планшети готували для FACS аналізу, як це детально описано в Прикладі 5. В цьому клітинному дослідженні встановлено, що сполуки за винаходом пригнічують JAK2. [0224] У той час, як ми описали низку втілень цього винаходу, слід розуміти, що наші основні приклади можна видозмінити, щоб одержати інші втілення, що використовують сполуки й способи за даним винаходом. Тому слід визнати, що обсяг винаходу визначається формулою винаходу, що додається, а не конкретними втіленнями, які були проілюстровані вищенаведеними прикладами.