

### **Перекрестные ссылки на родственные заявки**

Настоящая заявка претендует на приоритет по временной заявке США № 60/047,570, поданной 22 мая 1997 года.

#### **Область, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к новой группе пиразолов, композиций и способов лечения расстройств, опосредованных р38 киназой.

#### **Предпосылки создания изобретения**

Митогенактивированные протеинкиназы (МАР) представляют собой семейство пролиноориентированных серин/треонинкиназ, активирующих свои субстраты посредством двойного фосфорилирования. Упомянутые киназы активируются разнообразными сигналами, в том числе пищевым и осмотическим стрессом, ультрафиолетовым облучением, факторами роста, эндотоксинами и воспалительными цитокинами. Упомянутая группа р38 МАР киназ представляет собой семейство МАР различных изоформ, включающее р38 $\alpha$ , р38 $\beta$  и р38 $\gamma$ , которая отвечает за фосфорилирование и активирование факторов транскрипции (например, ATF-2, СНОР и МEF2С), а также других киназ (например, МАРКАР-2 и МАРКАР-3). Упомянутые р38 изоформы активируются бактериальными липополисахаридами, физическим и химическим стрессом, а также предвоспалительными цитокинами, в том числе фактором некротизации опухолевых клеток (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкином-1 (IL-1). Продукты фосфорилирования р38 опосредуют продуцирование воспалительных цитокинов, в том числе TNF и IL-1, и циклооксигеназы-2.

TNF- $\alpha$  представляет собой цитокин, продуцируемый, главным образом, активированными моноцитами и макрофагами. Полагают, что целый ряд заболеваний опосредуется избыточным либо неконтролируемым продуцированием TNF. Результаты недавних проведенных исследований указывают на то, что TNF играет причинную роль в патогенезе ревматоидного артрита. Результаты дополнительных исследований показывают, что угнетение TNF найдет широкое применение при лечении воспалительных процессов, воспалительного заболевания прямой кишки, рассеянного склероза и астмы.

Предполагают, что TNF играет роль при вирусных инфекциях, вызываемых, например, наряду с прочими, вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусом гриппа и вирусом герпеса, включая вирус герпеса типа 1 (HSV-1), вирус герпеса типа 2 (HSV-2), цитомегаловирус (CMV), вирусом ветряной оспы (VZV), вирусом Эпштейна-Барра, вирусом герпеса-6 человека (HHV-6), вирусом герпеса-7 человека (HHV-7), вирусом герпеса-8 человека (HHV-8), вирусом псевдобешенства (болезни Ауески) и ринотрахеита.

IL-8 представляет собой еще один предвоспалительный цитокин, продуцируемый мононуклеарными клетками, фибробластами, эндотелиальными клетками и кератиноцитами, и связанный с условиями, включающими воспаление.

IL-1 продуцируется активированными моноцитами и макрофагами и принимает участие в воспалительной реакции. IL-1 играет роль во многих патофизиологических реакциях, в том числе ревматоидных артритах, лихорадочном состоянии и снижении резорбции костной ткани.

TNF, IL-1 и IL-8 оказывают воздействие на разнообразные клетки и ткани и являются важными медиаторами воспаления при различных болезненных состояниях. Угнетение этих цитокинов посредством угнетения р38 киназы оказывает благотворное действие в процессе купирования, снижения и облегчения многих упомянутых болезненных состояний.

Ранее были описаны различные пиразолы. В патенте США № 4,000,281, который был выдан на имя Бейлера (Beiler) и Байнона (Binon), описаны 4,5-арил/гетероарилзамещенные пиразолы с антивирусной активностью против РНК- и ДНК-вирусов, например, миксовирусов, аденовирусов, риновирусов и различных вирусов герпетической группы. В WO 92/19615, опубликованной 12 ноября 1992 г., пиразолы описаны в качестве новых фунгицидов. В патенте США № 3,984,431, который был выдан на имя Кереме (Cueremy) и Рено (Renault), описаны производные пиразол-5-уксусной кислоты как обладающие противовоспалительной активностью. Описана, в частности, [1-изобутил-3,4-дифенил-1Н-пиразол-5-ил]уксусная кислота. В патенте США № 3,245,093, который был выдан на имя Хинсгена (Hinsgen) и других, описан способ получения пиразолов. В WO 83/00330, опубликованной 3 февраля 1983 г., описан новый способ получения производных дифенил-3,4-метил-5-пиразола. В WO 95/06036, опубликованной 2 марта 1995 г., описан способ получения производных пиразола. В патенте США № 5,589,439, который был выдан на имя Т. Гото (T. Goto) и других, описаны производные тетразола и их использование в качестве гербицидов. В EP 515041 описаны пиримидилзамещенные производные пиразола как новые сельскохозяйственные фунгициды. В патенте Японии № 4145081 описаны производные пиразолкарбоновой кислоты как гербициды. В патенте Японии № 5345772 описаны новые производные пиразола как вещества, угнетающие ацетилхолинэстеразу.

Было описано применение пиразолов для лечения воспаления. В патенте Японии № 5017470 описан синтез производных пиразола как противовоспалительных, противоревматических, антибактериальных и антивирусных лекарственных препаратов. В EP 115640, опубликованном 30 декабря 1983 года, описаны про-

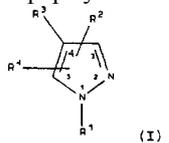
изводные 4-имидазолилпиразола как ингибиторы синтеза тромбосана. Описан, в частности, 3-(4-изопропил-1-метилциклогекс-1-ил)-4-(имидазол-1-ил)-1H-пиразол. В WO 97/01551, опубликованной 16 января 1997 г., пиразолы описаны, как антагонисты аденозина. Описан, в частности, 4-(3-оксо-2,3-дигидропиридазин-6-ил)-3-фенилпиразол. В патенте США № 5,134,142, который был выдан на имя Мацуо (Matsuo) и других, описаны 1,5-диарилпиразолы как обладающие противовоспалительной активностью.

В патенте США № 5,559,137, который был выдан на имя Адамса (Adams) и других, описаны новые (1,3,4-замещенные) пиразолы как ингибиторы цитокинов, используемые при лечении заболеваний, опосредованных цитокинами. Описан, в частности, 3-(4-фторфенил)-1-(4-метилсульфинилфенил)-4-(4-пиридил)-5H-пиразол. В WO 96/03385, опубликованной 8 февраля 1996 года, описаны 3,4-замещенные пиразолы, обладающие противовоспалительной активностью. Описан, в частности, 4-[1-этил-4-(4-пиридил)-5-трифторметил-1H-пиразол-3-ил]бензолсульфамид.

Установлена пригодность пиразолов, соответствующих настоящему изобретению, как ингибиторов р38 киназы.

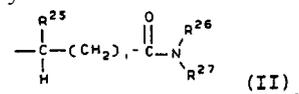
#### Описание изобретения

Класс замещенных пиразолилов, пригодных для лечения расстройств, опосредованных р38, определяется формулой I



где R<sup>1</sup> выбирают из группы, включающей гидрид, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, гетероцикл, циклоалкилалкилен, циклоалкенилалкилен, гетероциклилалкилен, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, гидроксилалкил, гидроксилалкенил, гидроксилалкинил, аралкил, аралкенил, аралкинил, арилгетероцикл, карбокси, карбоксилалкил, алкоксилалкил, алкеноксилалкил, алкиноксилалкил, арилоксилалкил, гетероциклоксилалкил, алкоксилалкокси, меркаптоалкил, алкилтиоалкилен, алкенилтиоалкилен, алкилтиоалкенилен, амино, аминоалкил, алкиламин, алкениламино, алкиниламино, ариламино, гетероциклиламино, алкилсульфинил, алкенилсульфинил, алкинилсульфинил, арилсульфинил, гетероциклилсульфинил, алкилсульфонил, алкенилсульфонил, алкинилсульфонил, арилсульфонил, гетероциклилсульфонил, алкиламиноалкилен, алкилсульфонилалкилен, ацил, ацилоксикарбонил, алкоксикарбонилалкилен, арилоксикарбонилалкилен, гетероциклоксикарбонилалкилен, алкоксикарбониларилен, арилоксикарбониларилен, гетероциклоксикарбониларилен, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен, гетероциклилкарбонилалкилен, алкилкарбониларилен, арилкарбо-

ниларилен, гетероциклилкарбониларилен, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен, гетероциклилкарбонилалкилен, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен, и гетероциклилкарбонилалкилен; или R<sup>1</sup> имеет формулу



где

i - целое число от 0 до 9;

R<sup>25</sup> выбирают из группы, включающей водород, алкил, аралкил, гетероциклилалкил, алкоксилалкилен, арилоксилалкилен, аминоалкил, алкиламиноалкил, ариламиноалкил, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен и гетероциклилкарбонилалкилен; и

R<sup>26</sup> выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкилалкилен, аралкил, алкоксикарбонилалкилен и алкиламиноалкил; и

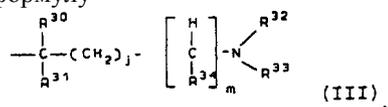
R<sup>27</sup> выбирают из группы, включающей алкил, циклоалкил, алкинил, арил, гетероцикл, аралкил, циклоалкилалкилен, циклоалкенилалкилен, циклоалкиларилен, циклоалкилциклоалкил, гетероциклилалкилен, алкиларилен, алкиларалкил, аралкиларилен, алкилгетероцикл, алкилгетероциклилалкилен, алкилгетероциклиларилен, аралкилгетероцикл, алкоксилалкилен, алкоксиарилен, алкоксиаралкил, алкоксигетероцикл, алкоксилалкоксиарилен, арилоксиарилен, аралкоксиарилен, алкоксигетероциклилалкилен, арилоксилалкоксиарилен, алкоксикарбонилалкилен, алкоксикарбонилгетероцикл, алкоксикарбонилгетероциклилкарбонилалкилен, аминоалкил, алкиламиноалкилен, ариламинокарбонилалкилен, алкоксиариламинокарбонилалкилен, аминакарбонилалкилен, ариламинокарбонилалкилен, алкиламинокарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен, алкоксикарбониларилен, арилоксикарбониларилен, алкиларилкарбониларилен, арилкарбониларилен, алкиларилкарбониларилен, алкоксикарбонилгетероциклиларилен, алкоксикарбонилалкоксиларилен, гетероциклилкарбонилалкиларилен, алкилтиоалкилен, циклоалкилтиоалкилен, алкилтиоарилен, аралкилтиоарилен, гетероциклилтиоарилен, арилтиоалкиларилен, арилсульфонилалкилен, алкилсульфониларилен, алкиламиносульфониларилен; где упомянутые алкил, циклоалкил, арил, гетероцикл, аралкил, гетероциклилалкилен, алкилгетероциклиларилен, алкоксиарилен, арилоксиарилен, ариламинокарбонилалкилен, арилоксикарбониларилен, арилкарбониларилен, алкилтиоарилен, гетероциклилтиоарилен, арилтиоалкиларилен и алкилсульфониларилен факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из алкила, галогена, галогеналкила, алкокси, кето, amino, нитро и цианогрупп; либо

$R^{27}$  -  $-CHR^{28}R^{29}$ , где  $R^{28}$  - алкоксикарбонил, а  $R^{29}$  выбирают из группы, включающей аралкил, аралкоксиалкилен, гетероциклизалкилен, алкилгетероциклизалкилен, алкоксикарбонилалкилен, алкилтиоалкилен и аралкилтиоалкилен; где упомянутые аралкильная и гетероциклизальная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из алкила и нитро; либо

$R^{26}$  и  $R^{27}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, где упомянутый гетероцикл факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей алкил, арил, гетероциклизалкилен, алкилгетероциклизалкилен, арилоксиалкилен, алкоксиарилен, алкиларилоксиалкилен, алкилкарбонил, алкоксикарбонил, аралкоксикарбонил, алкиламино и алкоксикарбониламино;

где упомянутые арил, гетероциклизалкилен и арилоксиалкиленовые радикалы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из галогена, алкила и алкокси; и

$R^2$  выбирают из группы, включающей гидрид, галоген, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероциклизалкилен, галогеналкил, гидроксилалкил, аралкил, алкилгетероциклизалкилен, гетероциклизалкил, алкиламино, алкениламино, алкиниламино, ариламино, гетероциклиламино, гетероциклизалкиламино, аралкиламино, аминоалкил, аминоарил, аминоалкиламино, ариламиноалкилен, алкиламиноалкилен, ариламиноарилен, алкиламиноарилен, алкиламиноалкиламино, циклоалкил, циклоалкенил, алкокси, гетероциклилокси, алкилтио, арилтио, гетероциклилтио, карбокси, карбоксиалкил, карбоксциклоалкил, карбоксциклоалкенил, карбоксиалкиламино, алкоксикарбонил, гетероциклилкарбонил, алкоксикарбонилалкил, алкоксикарбонилгетероциклил, алкоксикарбонилгетероциклилкарбонил, алкоксиалкиламино, алкоксикарбониламиноалкиламино и гетероциклилсульфонил; где арильная, гетероциклильная, гетероциклилалкильная, циклоалкильная и циклоалкенильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, кето, amino, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероциклил, аралкил, гетероциклилалкил, эпоксиалкил, амино(гидроксилалкил)карбокси, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеналкил, алкиламино, алкиниламино, алкиламиноалкиламино, гетероциклилалкиламино, алкилкарбонил, алкоксикарбонил, арилсульфонил и аралкилсульфонил; либо  $R^2$  имеет формулу



где

$j$  - целое число от 0 до 8; и

$m$  - 0 или 1; и

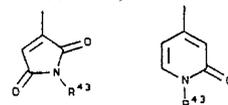
$R^{30}$  и  $R^{31}$  независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, гетероциклил, аралкил, гетероциклилалкилен, аминоалкил, алкиламиноалкил, аминокарбонилалкил, алкоксиалкил и алкилкарбонилалкил; и

$R^{32}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аралкил, гетероциклилалкил, алкоксиалкилен, арилоксиалкилен, аминоалкил, алкиламиноалкил, ариламиноалкил, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен и гетероциклилкарбониламиноалкилен;

$R^{33}$  выбирают из группы, включающей водород, алкила,  $-C(O)R^{35}$ ,  $-C(O)OR^{35}$ ,  $-SO_2R^{36}$ ,  $-C(O)NR^{37}R^{38}$  и  $-SO_2NR^{39}R^{40}$ , где  $R^{35}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$  и  $R^{40}$  независимо выбирают из углеводорода, гетерозамещенного углеводорода и гетероциклила; и

$R^{34}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил и ариламинокарбонил; либо  $R^2$  -  $-CR^{41}R^{42}$ , где  $R^{41}$  - арил,  $R^{42}$  - гидроксид; и

$R^3$  выбирают из группы, включающей пиридинил, пиримидинил, хинолинил, пуридинил,



(iv) и (v),

где  $R^{43}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аминоалкил, алкоксиалкил, алкенилалкил и арилоксиалкил; и

где  $R^3$  пиридинильная, пиримидинильная, хинолинильная и пуридинильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, алкил, аралкил, аралкенил, арилгетероциклил, карбокси, карбоксиалкил, алкокси, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, аралкокси, гетероциклилалкокси, amino, алкиламино, алкениламино, алкиниламино, циклоалкиламино, циклоалкениламино, ариламино, гетероциклиламино, аминокарбонил, циано, гидроксид, гидроксилалкил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, гетероциклилоксикарбонил, алкоксикарбониламино, алкоксиаралкиламино, аминосульфинил, аминосульфонил, алкиламиноалкиламино, гидроксилалкиламино, аралкиламино, гетероциклилалкиламино, аралкилгетероциклиламино, нитро, алкиламинокарбонил, алкилкарбониламино, галогенсульфонил, аминоалкил, галогеналкил, алкилкарбонил, гидразинил, алкилгидразинил, арилгидразинил либо  $-NR^{44}R^{45}$ , где  $R^{44}$  - алкилкарбонил либо amino,  $R^{45}$  - алкил либо аралкил; и

$R^4$  выбирают из гидрида, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила и гетероциклила, где  $R^4$  факультативно замещен

одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероцикл, алкилтио, арилтио, алкилтиоалкилен, арилтиоалкилен, алкилсульфинил, алкилсульфинилалкилен, арилсульфинилалкилен, алкилсульфонил, алкилсульфонилалкилен, арилсульфонилалкилен, алкокси, арилокси, аралкокси, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, ариламинокарбонил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, галогеналкил, амино, циано, нитро, алкиламино, ариламино, алкиламиноалкилен, ариламиноалкилен, аминокламино и гидрокси;

при условии, что  $R^3$  не является 2-пиридинилом в том случае, когда  $R^4$  - фенильное кольцо, включающее 2-гидрокси заместителя, и когда  $R^1$  - гидрид; и дополнительно при условии, что  $R^2$  выбирают из арила, гетероцикла, незамещенного циклоалкила и циклоалкенила в том случае, когда  $R^4$  - гидрид; и дополнительно при условии, что  $R^4$  не является метилсульфонилфенилом; либо

его фармацевтически приемлемая соль или таутомер.

Соединения формулы I будут пригодны (этим, однако, не ограничиваясь) для лечения любого расстройства либо болезненного состояния человека либо иного млекопитающего, которое обостряется либо вызывается избыточным либо неконтролируемым продуцированием у такого млекопитающего TNF либо p38 киназы. В соответствии с этим настоящим изобретением предоставляется способ лечения цитокинопосредованного заболевания, который включает введение эффективного, ограничивающего воздействия цитокина, количества соединения формулы I либо его фармацевтически приемлемой соли.

Соединения формулы I могут быть пригодны (этим, однако, не ограничиваясь) для лечения воспаления у субъекта и для использования в качестве жаропонижающих средств для лечения лихорадочного состояния. Соединения, соответствующие настоящему изобретению, могут быть пригодны для лечения артритов, включая, однако, не ограничиваясь, ревматоидный артрит, спондилоартропатии, подагрический артрит, остеоартрит, системную красную волчанку и болезнь Стилла-Шоффара и другие относящиеся к артриту состояния. Такие соединения могут быть пригодны для лечения легочных заболеваний либо воспаления легких, включая респираторный дистресс-синдром взрослых, саркоидоз легких, астму, силикоз и хроническое воспаление легких. Упомянутые соединения пригодны также для лечения вирусных и бактериальных инфекций, включая сепсис, септический шок, граммотрицательный сепсис, малярию, менингит, хакексию, вызванную инфекцией либо развитием злокачественной опухоли, хакексию, вызванную синдромом при-

обретенного иммунодефицита (СПИД), СПИД-ассоциированный комплекс, пневмонию и герпетические инфекции. Упомянутые соединения пригодны также для лечения заболеваний, связанных с резорбцией костной ткани, например, остеопороза, эндотоксического бактериально-токсического шока, синдрома токсического шока, повреждений, вызванных реперфузией, аутоиммунных заболеваний, включая реакцию «трансплантат против хозяина» и отторжения аллотрансплантатов, заболеваний сердечно-сосудистой системы, включая атеросклероз, тромбоз, застойную сердечную недостаточность и повреждения сердца вследствие реперфузии, повреждения почек вследствие реперфузии, заболеваний печени и нефрита, а также миалгий, обусловленных инфекцией. Упомянутые соединения пригодны также для лечения гриппа, рассеянного склероза, рака, диабета, системной красной волчанки (SLE), кожных заболеваний, например, псориаза, экземы, ожогов, дерматита, образования келоида, образования рубцовой ткани и расстройств, связанных с развитием кровеносных сосудов. Соединения, соответствующие настоящему изобретению, могут быть также пригодны для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, например, воспалительного заболевания прямой кишки, гранулематозной болезни, гастрита, синдрома раздраженной толстой кишки и язвенного колита. Упомянутые соединения могут быть также пригодны для лечения офтальмологических заболеваний, например, ретинита, ретинопатий, увеита, фотофобии и острого повреждения ткани глаза. Соединения, соответствующие настоящему изобретению, могут быть также пригодны для лечения нарушений развития кровеносных сосудов, включая неоплазии, метастазов; офтальмологических заболеваний, например, отторжения трансплантатов роговицы, ревазуляризации глаза, ревазуляризации сетчатки, включая посттравматическую либо постинфекционную ревазуляризацию, диабетическую ретинопатию, ретролентальную фиброплазию и ревазуляризационную глаукому; язвенных заболеваний, например, язвы желудка; патологических состояний, не связанных, однако, с развитием злокачественных опухолей, например, гемагином, в том числе, гемагином детского возраста, ангиофибром носоглотки и бессосудистого некроза костной ткани; диабетической нефропатии и кардиомиопатии; а также расстройств женских органов размножения, например, эндометрита. Упомянутые соединения, соответствующие настоящему изобретению, могут быть также пригодны для предотвращения продуцирования циклооксигеназы-2.

Наряду с пригодностью для лечения людей, эти соединения пригодны также для ветеринарного лечения домашних, экзотических и сельскохозяйственных животных, в том числе, млекопитающих, грызунов и т.п. К числу более

предпочтительных животных относятся лошади, собаки и кошки.

Упомянутые соединения могут использоваться также при совместном лечении, частично либо полностью, вместо других традиционных противовоспалительных лекарственных средств, например, вместе со стероидными препаратами, ингибиторами циклооксигеназы-2, химиопрепаратами для лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых, иммуносупрессорными препаратами, средствами нестероидной противовоспалительной терапии, ингибиторами 5-липоксигеназы, антагонистами LTB<sub>4</sub> и ингибиторами LTA<sub>4</sub> гидролазы.

Упомянутый термин «расстройство, опосредованное фактором некролиза опухолевых клеток (TNF)», используемый в настоящем описании, обозначает любые и все расстройства и болезненные состояния, в которых TNF принимает участие, и возникновение которых обусловлено либо регулированием уровня содержания самого TNF, либо тем, что TNF вызывает выделение другого монокина, например, (им, однако, не ограничиваясь), IL-1, IL-6 либо IL-8. Таким образом болезненное состояние, при котором, например, основным компонентом является IL-1, продуцирование либо действие которого усиливается или же он секретируется в ответ на TNF, рассматривается как расстройство, опосредованное TNF.

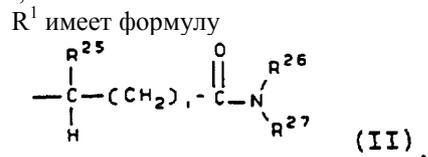
Упомянутый термин «расстройство, опосредованное p38», используемый в настоящем описании, обозначает любые и все расстройства и болезненные состояния, в которых p38 принимает участие, и возникновение которых обусловлено либо регулированием уровня содержания самого p38, либо тем, что p38 вызывает выделение другого фактора, например, (им, однако, не ограничиваясь), IL-1, IL-6 либо IL-8. Таким образом болезненное состояние, при котором, например, основным компонентом является IL-1, продуцирование либо действие которого усиливается или же он секретируется в ответ на p38, рассматривается как расстройство, опосредованное p38.

Поскольку TNF-β в структурном отношении весьма напоминает TNF-α (известный также как хахектин), и поскольку каждый из них индуцирует сходные биологические реакции и связывается с одним и тем же клеточным рецептором, а синтез как TNF-α, так и TNF-β угнетается соединениями, соответствующими настоящему изобретению, посему они обобщенно упоминаются в настоящем описании, как "TNF", если иное особо не оговаривается.

Предпочтительный класс соединений включает те соединения формулы I, где

R<sup>1</sup> выбирают из группы, включающей гидрид, низший алкил, низший циклоалкил, низший алкенил, низший алкинил, низший гетероцикл, низший циклоалкилалкилен, низший

галогеналкил, низший гидроксикал, низший аралкил, низший алкоксикал, низший меркаптоалкил, низший алкилтиоалкилен, amino-, низший алкиламино-, низший ариламино-, низший алкиламиноалкилен и низший гетероциклилалкилен; либо



где

i - 0, 1 либо 2; и

R<sup>25</sup> выбирают из группы, включающей водород, низший алкил, низший фенилалкил, низший гетероциклилалкил, низший алкоксикал, низший феноксикал, низший аминоалкил, низший алкиламиноалкил, низший феноксиаминоалкил, низший алкилкарбонилалкилен, низший феноксикарбонилалкилен и низший гетероциклилкарбонилалкилен; и

R<sup>26</sup> выбирают из группы, включающей водород, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший циклоалкилалкилен, низший фенилалкил, низший алкоксикалалкилен и низший алкиламиноалкил; и

R<sup>27</sup> выбирают из группы, включающей низший алкил, низший циклоалкил, низший алкинил, арил, выбранный из группы, включающей фенил, дифенил и нафтил, низший гетероцикл, низший фенилалкил, низший циклоалкилалкилен, низший циклоалкенилалкилен, низший циклоалкиларил, низший циклоалкилциклоалкил, низший гетероциклилалкилен, низший алкилфенилен, низший алкилфенилалкил, низший фенилалкилфенилен, низший алкилгетероцикл, низший алкилгетероциклилалкилен, низший алкилгетероциклилфенилен, низший фенилалкилгетероцикл, низший алкоксикал, низший алкоксифенилен, низший алкоксифенилалкил, низший алкоксигетероцикл, низший алкоксифенилалкил, низший алкоксифенилен, низший феноксифенилен, низший фенилалкоксифенилен, низший алкоксигетероциклилалкилен, низший феноксиалкоксифенилен, низший алкоксикалалкилен, низший алкоксикалалкилгетероцикл, низший алкоксикалалкилгетероциклилкарбонилалкилен, низший аминоалкил, низший алкиламиноалкилен, низший фениламинокарбонилалкилен, низший алкоксифениламинокарбонилалкилен, низший аминокарбонилалкилен, ариламинокарбонилалкилен, низший алкиламинокарбонилалкилен, низший фенилкарбонилалкилен, низший алкоксикалалкилфенилен, низший феноксикарбонилфенилен, низший алкилфеноксикарбонилфенилен, низший фенилкарбонилфенилен, низший алкилфенилкарбонилфенилен, низший алкоксикалалкилгетероциклилфенилен, низший алкоксикалалкилалкоксифенилен, низший гетероциклилкарбонилалкилфенилен, низший ал-

килтиоалкилен, циклоалкилтиоалкилен, низший алкилтиофенилен, низший фенилалкилтиофенилен, низший гетероциклтиофенилен, низший фенилтиоалкилфенилен, низший фенилсульфоаминоалкилен, низший алкилсульфонилфенилен, низший алкиламиносульфонилфенилен; где упомянутые низший алкил, низший циклоалкил, арил, выбранный из группы, включающей фенил, дифенил и нафтил, низший гетероцикл, низший фенилалкил, низший гетероциклалкилен, низший алкилгетероциклфенилен, низший алкоксифенилен, низший феноксифенилен, низший фениламинокарбонилалкилен, низший феноксикарбонилфенилен, низший фенилкарбонилфенилен, низший алкилтиофенилен, низший гетероциклтиофенилен, низший фенилтиоалкилфенилен и низший алкилсульфонилфенилен факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей низший алкил, галоген, низший галогеналкил, низший алкокси, кето, amino, нитро и циано; либо

$R^{27}$  -  $-CHR^{46}R^{47}$ , где  $R^{46}$  - низший алкоксикарбонил, а  $R^{47}$  выбирают из группы, включающей низший фенилалкил, низший фенилалкоксиалкилен, низший гетероциклалкилен, низший алкилгетероциклалкилен, низший алкоксикарбонилалкилен, низший алкилтиоалкилен и низший фенилалкилтиоалкилен; где упомянутые фенилалкильная и гетероциклильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из низшего алкила и нитро; либо

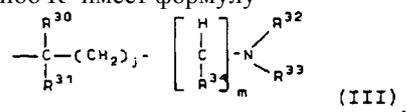
$R^{26}$  и  $R^{27}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членный кольцевой гетероцикл, где упомянутый гетероцикл факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из низшего алкила, арила, выбранного из группы, включающей фенил, дифенил и нафтил, гетероцикл, гетероциклалкилен, низший алкилгетероциклалкилен, низший феноксиалкилен, низший алкоксифенилен, низший алкилфеноксиалкилен, низший алкилкарбонил, низший алкоксикарбонил, низший фенилалкоксикарбонил, низший алкиламино и низший алкоксикарбониламино; где упомянутые арил, выбранный из фенил, дифенил и нафтил, низший гетероциклалкилен и низший феноксиалкиленый радикалы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, низший алкил и низший алкокси; и

$R^2$  выбирают из группы, включающей гидрид, галоген, низший алкил, арил, выбранный из фенила, дифенила и нафтила, низший галогеналкил, низший гидроксиалкил, 5- либо 6-членный гетероцикл, низший алкилгетероцикл, низший гетероциклалкил, низший алкиламино, низший алкиниламино, фениламино, низший гетероциклиламино, низший гетеро-

циклалкиламино, низший фенилалкиламино, низший аминоалкил, низший аминоалкиламино, низший алкиламиноалкиламино, низший циклоалкил, низший алкенил, низший алкоксикарбонилалкил, низший циклоалкенил, низший карбоксиалкиламино, низший алкоксикарбонил, низший гетероциклкарбонил, низший алкоксикарбонилгетероцикл, низший алкоксикарбонилгетероциклкарбонил, алкоксикарбонилалкил, низший алкоксиалкиламино, низший алкоксикарбониламиноалкиламино, низший гетероциклсульфонил, низший гетероциклокси и низший гетероциклтио;

где арильная, гетероциклильная, гетероциклалкильная, циклоалкильная и циклоалкенильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, кето, низший алкил, низший алкинил, фенил, 5- либо 6-членный гетероцикл, низший фенилалкил, низший гетероциклалкил, низший эпоксиалкил, карбокси, низший алкокси, низший арилокси, низший фенилалкокси, низший галогеналкил, низший алкиламино, низший алкиламиноалкиламино, низший

алкиниламино, низший amino(гидроксиалкил), низший гетероциклалкиламино, низший алкилкарбонил, низший алкоксикарбонил, низший фенил алкилсульфонил и фенилсульфонил; либо  $R^2$  имеет формулу



где

$j$  - 0, 1 либо 2; и

$m$  - 0;

$R^{30}$  и  $R^{31}$  независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, гетероцикл, аралкил, гетероциклалкилен, аминоалкил, алкиламиноалкил, аминокарбонилалкил, алкоксиалкил и алкилкарбонилалкил; и

$R^{32}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аралкил, гетероциклалкил, алкоксиалкилен, арилоксиалкилен, аминоалкил, алкиламиноалкил, ариламиноалкил, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен и гетероциклкарбониламиноалкилен; и

$R^{33}$  выбирают из водорода, алкила,  $-C(O)R^{35}$ ,  $-C(O)OR^{35}$ ,  $-SO_2R^{36}$ ,  $-C(O)NR^{37}R^{38}$  и  $-SO_2NR^{39}R^{40}$ .

где  $R^{35}$  независимо выбирают из группы, включающей алкил, циклоалкил, галогеналкил, алкенил, арил, гетероцикл, аралкил, арилциклоалкил, циклоалкенилалкилен, гетероциклалкилен, алкиларил, алкилгетероцикл, ариларил, арилгетероцикл, алкокси, алкенокси, алкоксиалкилен, алкоксиаралкил, алкоксиарил, арилоксиалкилен, аралкоксиалкилен, циклоалкилоксиалкилен, алкоксикарбонил, гетероциклкарбонил, алкилкарбонилалкилен, алкилкарбонилалкиларил, алкоксикарбо-

нилалкилен, алкоксикарбониларилен, аралкоксикарбонилгетероцикллил, алкилкарбонилгетероцикллил, арилкарбонилоксиалкиларилен и алкилтиоалкилен;

где упомянутые арильная, гетероциклильная, аралкильная, алкилариленовая, арилгетероциклильная, алкоксиариленовая, арилоксиалкиленовая, циклоалкоксиалкиленовая, алкоксикарбонилалкиленовая и алкилкарбонилгетероциклильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из алкила, галогена, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, кето, amino, нитро и циано; либо

$R^{35}$  -  $-CHR^{48}R^{49}$ , где  $R^{48}$  - арилсульфониламино либо алкиларилсульфониламино, а  $R^{49}$  выбирают из аралкила, amino, алкиламино и аралкиламино; либо

$R^{35}$  -  $-NR^{50}R^{51}$ , где  $R^{50}$  - алкил, а  $R^{51}$  - арил;

и где  $R^{16}$  выбирают из группы, включающей алкил, галогеналкил, арил, гетероцикллил, циклоалкилалкилен, алкиларилен, алкениларилен, ариларилен, аралкил, аралкенил, гетероцикллилгетероцикллил, карбоксиарилен, алкоксиарилен, алкоксикарбониларилен, алкилкарбониламиноарилен, алкилкарбониламиногетероцикллил, арилкарбониламиноалкилгетероцикллил, алкиламиноарилен, алкиламино, алкиламиноарилен, алкилсульфониларилен, алкилсульфониларалкил и арилсульфонилгетероцикллил; где упомянутые арильная, гетероциклильная, циклоалкилалкиленовая, аралкильная, алкилкарбониламиногетероциклильная и алкилсульфонилариленовая группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из алкила, галогена, гидрокси, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, кето, amino, нитро и циано; и

где  $R^{37}$  выбирают из водорода и алкила; и

где  $R^{38}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, арил, гетероцикллил, аралкил, алкиларилен, арилциклоалкил, ариларилен, циклоалкилалкилен, гетероциклилалкилен, алкилгетероциклилалкилен, аралкилгетероцикллил, алкоксиалкилен, алкоксиарилен, арилкарбонил, алкоксикарбонил, алкоксикарбонилалкилен, алкиламиноалкилен, алкиламиноаралкил, алкилкарбониламиноалкилен, алкилтиоарилен, алкилсульфониларалкил и аминсульфониларалкил; где упомянутые арильная, гетероциклильная, аралкильная и гетероциклилалкиленовая группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из алкила, галогена, гидрокси, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, кето, amino, нитро и циано; либо

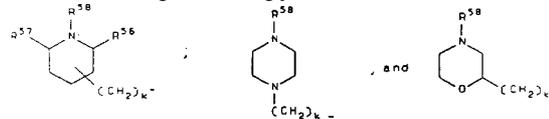
$R^{38}$  -  $-CR^{52}R^{53}$ , где  $R^{52}$  - алкоксикарбонил, а  $R^{53}$  - алкилтиоалкилен; либо

$R^{37}$  и  $R^{38}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл; и

$R^{39}$  и  $R^{40}$  имеют то же самое определение, что и  $R^{26}$  и  $R^{27}$  в п. 1; либо

$R^2$  -  $-CR^{41}R^{42}$ , где  $R_{41}$  - фенил, а  $R_{42}$  - гидроксид; либо

$R^2$  выбирают из группы, состоящей из



(VI)

(VII)

(VIII)

и где

$k$  - целое число от 0 до 3; и

$R^{56}$  - водород либо низший алкил; и

$R^{57}$  - водород либо низший алкил; либо

$R^{56}$  и  $R^{57}$  образуют низший алкиленовый мостик; и

$R^{58}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аралкил, арил, гетероцикллил, гетероциклилалкил, алкоксикарбонил, алкилсульфонил, аралкилсульфонил, арилсульфонил,  $-C(O)R^{59}$ ,  $-SO_2R^{60}$  и  $-C(O)NHR^{61}$ ; где

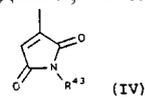
$R^{59}$  выбирают из группы, включающей алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, гетероцикллил, алкиларилен, аралкил, алкилгетероцикллил, алкокси, алкенокси, аралкокси, алкоксиалкилен, алкоксиарилен, алкоксиаралкил; где упомянутые арильная, гетероциклильная и аралкильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из алкила, галогена, гидрокси, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, кето, amino, нитро и циано; и

где  $R^{60}$  выбирают из группы, включающей алкил, арил, гетероцикллил, алкиларилен, алкилгетероцикллил, аралкил, гетероциклилгетероцикллил, алкоксиарилен, алкиламино, алкиламиноарилен, алкилсульфониларилен и арилсульфонилгетероцикллил; где упомянутые арильная, гетероциклильная и аралкильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из алкила, галогена, гидрокси, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, кето, amino, нитро и циано; и

где  $R^{61}$  выбирают из группы, включающей алкил, арил, алкиларилен и алкоксиарилен; где упомянутая арильная группа факультативно замещена одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из алкила, галогена, гидрокси, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, кето, amino, нитро и циано;

и

$R^3$  выбирают из группы, включающей пиридинил, пиримидинил, хинолинил, пуринил и



где  $R^{43}$  выбирают из группы, включающей водород, низший алкил, низший aminoалкил,

низший алкоксиалкил, низший алкеноксиалкил и низший арилоксиалкил; и

где  $R^3$  пиридинильная, пиримидинильная, хинолинильная и пурицильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей низший алкилтио, галоген, низший алкил, низший аралкил, низший фенилалкил, низший фенилгетероцикл, карбокси, циано, низший алкоксикарбонил, аминокарбонил, низший алкилкарбониламино, низший галогеналкил, гидрокси, низший алкокси, амина, низший циклоалкиламино, низший алкиламино, низший алкениламино, низший алкиниламино, низший аминокалкил, ариламино, низший аралкиламино, нитро, галогенсульфонил, низший алкилкарбонил, низший алкоксикарбониламино, низший алкоксифенилалкиламино, низший алкиламиноалкиламино, низший гидроксиалкиламино, низший гетероциклиламино, низший гетероциклилалкиламино, низший фенилалкилгетероциклиламино, низший алкиламинокарбонил, низший алкоксифенилалкиламино, гидразинил, низший алкилгидразинил либо  $-NR^{62}R^{63}$ , где  $R^{62}$  - низший алкилкарбонил либо амина,  $R^{63}$  - низший алкил либо низший фенилалкил; и

$R^4$  выбирают из группы, включающей гидрид, низший циклоалкил, низший циклоалкен, арил, выбранный из фенила, дифенила и нафта, и 5- либо 6-членный гетероцикл; где низшая циклоалкильная, низшая циклоалкенильная, арильная и 5-10-членная гетероциклильная группы  $R^4$  факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей низший алкилтио, галоген, низший алкил, низший алкинил, низший алкокси, низший арилокси, низший аралкокси, низший гетероцикл, низший галогеналкил, амина, циано, нитро, низший алкиламино и гидрокси; или его фармацевтически приемлемая соль либо таутомер.

Класс соединений, представляющий особый интерес, включает те соединения формулы I, где

$R^1$  выбирают из группы, включающей гидрид, метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, изобутил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорэтил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил, дихлорпропил, этенил, пропенил, этинил, пропаргил, 1-пропинил, 2-пропинил, бензил, фенилэтил, морфолинилметил, морфолинилэтил, пирролидинилметил, пиперазинилметил, пиперидинилметил, пиридинилметил, тиенилметил, метоксиметил, этоксиметил, амина, метиламино, диметиламино, фениламино, метиламинометил, диметиламинометил, метиламиноэтил, диметиламиноэтил, этиламиноэтил, диэтиламиноэтил, циклопропил, циклопентил, циклогексил, циклогексилметил,

гидроксиметил, гидроксизтил, меркаптометил и метилтиометил; и

$R^2$  выбирают из группы, включающей гидрид, хлор, фтор, бром, метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, изобутил, фенил, дифенил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил, дихлорпропил, гидроксиметил, гидроксизтил, пиридинил, изотиазолил, изоксазолил, тиенил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, хинолил, изохинолинил, имидазолил, бензимидазолил, фурил, пиразинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, N-метилпиперазинил, метоксикарбонилэтил, этоксикарбонилэтил, N-метиламино, N,N-диметиламино, N-этиламино, N,N-диэтиламино, N-n-пропиламино, N,N-диметиламино, N-метил-N-фениламино, N-фениламино, пиперидиниламино, N-бензиламино, N-пропаргиламино, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексаденил, аминметил, аминоэтил, аминоэтиламино, аминопропиламино, N,N-диметиламиноэтиламино, N,N-диметиламинопропиламино, морфолинилэтиламино, морфолинилпропиламино, карбоксиметиламино, метоксиэтиламино, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, 1,1-диметилэтоксикарбонил, 1,1-диметилэтоксикарбонил-аминоэтиламино, 1,1-диметилэтоксикарбонил-аминопропиламино, пиперазинилкарбонил и 1,1-диметилэтоксикарбонилпиперазинилкарбонил; где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и циклоалкенильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, кето, метила, этила, изопропила, трет-бутила, изобутила, бензила, карбокси, метокси, этокси, фенокси, бензилокси, трифторметила, фторметила, дифторметила, диметиламино, метоксикарбонила, этоксикарбонила и 1,1-диметилэтилкарбонила; либо

$R^2$  -  $-CR^{54}R^{55}$ , где  $R^{54}$  - фенил, а  $R^{55}$  - гидроксид; и

$R^3$  выбирают из группы, включающей пиридинил, пиримидинил и пурицил; где  $R^3$  факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей метилтио, метилсульфинил, метилсульфонил, фтор, хлор, бром, аминсульфонил, метил, этил, изопропил, трет-бутил, изобутил, циано, метоксикарбонил, этоксикарбонил, аминокарбонил, метилкарбониламино, трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, дихлорметил, хлорметил, гидроксид, фторфенилметил, фторфенилэтил, хлорфенилметил, хлорфенилэтил, фторфенилэтенил, хлорфенилэтенил, фторфенилпиразолил, хлорфенилпиразолил, карбокси, метокси, этокси, пропилокси, n-бутокси, метиламино, этиламино,

диметиламино, диэтиламино, 2-метилбутил-амино, пропаргиламино, аминометил, амино-этил, N-метил-N-фениламино, фениламино, дифениламино, бензиламино, фенэтиламино, циклопропиламино, нитро, хлорсульфонил, амино, метилкарбонил, метоксикарбониламино, этоксикарбониламино, метоксифенилметиламино, N,N-диметиламиноэтиламино, гидроксипропил-амино, гидроксизтиламино, имидазолэтиламино, морфолинилэтиламино, (1-этил-2-гидрокси)этиламино, пиперидиниламино, пиридинил-метиламино, фенилметилпиперидиниламино, фенилметиламино, фторфенилметиламино, фторфенилэтиламино, метиламинокарбонил, этиламинокарбонил, метилкарбонил, метокси-фенилметиламино, гидразинил, 1-метил-гидразинил либо  $-NR^{62}R^{63}$ , где  $R^{62}$  - метилкарбонил либо амино,  $R^{63}$  - метил, этил либо фенилметил; и

$R^4$  выбирают из группы, включающей гидрид, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циюгопропиленил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексадиенил, фенил, дифенил, морфолинил, пирролидинил, пиперазинил, пилеридинил, пиридинил, тиенил, изотиазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, хинолил, изохинолинил, имидазолил, бензимидазолил, фурил, пирозинил, дигидропиранил, дигидропиридинил, дигидрофурил, тетрагидропиранил, тетрагидрофурил, бензофурил, дигидробензофурил и бензодиоксолил; где упомянутые циклоалкильная, циклоалкенильная, арильная и гетероциклическая группы  $R^4$  факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей метилтио, метилсульфинил, метилсульфонил, фтор, хлор, бром, метил, этил, изопропил, трет-бутил, изобутил, этинил, метокси, этокси, фенокси, бензилокси, трифторметил, фторметил, дифторметил, амино, циано, нитро, диметиламино и гидрокси; или их фармацевтически приемлемую соль либо таутомер.

Другой класс соединений, представляющий особый интерес, включает те соединения формулы I, где

$R^1$  - гидрид, метил, этил, пропаргил, гидроксизтил, диметиламиноэтил, диэтиламиноэтил либо морфолинилэтил;

$R^2$  выбирают из группы, включающей гидрид, метил, этил, пропил, фенил, трифторметил, метоксикарбонилэтил, N,N-диметиламино, N-фениламино, пиперидинил, пиперазинил, пиридинил, N-метилпиперазинил и пиперазиниламино; где фенил, пиперидинил и пиридинильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, метила, этила и трифторметила;

$R^3$  выбирают из группы, включающей пиридинил, пиримидинил либо хинолинил; где  $R^3$  факультативно замещен одним либо несколькими

радикалами, независимо выбранными из фтора, брома, метила, циано, метоксикарбонила, аминокарбонила, бензила, фенетила, ацетила, гидроксила, метокси, диметиламино, бензиламино, фенетиламино, аминометила, амино, гидрокси и метилкарбонила;

$R^4$  выбирают из группы, включающей фенил, хинолил, дифенил, пиридинил, тиенил, фурил, дигидропиранил, бензофурил, дигидробензофурил и бензодиоксолил; где циклоалкильная, циклоалкенильная, арильная и гетероциклическая группы  $R^4$  факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из метилтио, фтора, хлора, брома, метила, этила, метокси, этокси, фенокси, бензилокси, трифторметила, нитро, диметиламино и гидрокси; или его фармацевтически приемлемая соль либо таутомер.

Класс соединений, представляющий специфический интерес, включает те соединения формулы I, где

$R^1$  - гидрид либо метил;

$R^2$  выбирают из гидрида, метила либо этила;

$R^3$  выбирают из пиридинила, пиримидинила либо хинолинила; где  $R^3$  факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей фтор, бром, метил, циано, метоксикарбонил, аминокарбонил, бензил, фенетил, ацетил, гидроксил, метокси, диметиламино, бензиламино, фенетиламино, аминометил, амино, гидрокси и метилкарбонил;

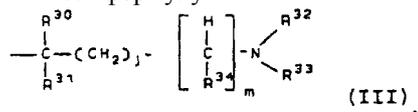
$R^4$  выбирают из фенила, который факультативно замещают одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей метилтио, фтор, хлор, бром, метил, этил, метокси, этокси, фенокси, бензилокси, трифторметил, нитро, диметиламино и гидрокси; или его фармацевтически приемлемая соль либо таутомер.

Еще один класс соединений, представляющий особый интерес, включает те соединения формулы I, где:

$R^1$  выбирают из группы, включающей гидрид, метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, изобутил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорэтил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил, дихлорпропил, этенил, пропенил, этинил, пропаргил, 1-пропинил, 2-пропинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, бензил, фенилэтил, морфолинилметил, морфолинилэтил, пирролидинилметил, пиперазинилметил, пиперидинилметил, пиридинилметил, тиенилметил, метоксиметил, этоксиметил, амино, метиламино, диметиламино, фениламино, метиламинометил, диметиламинометил, метиламиноэтил, диметиламиноэтил, этиламиноэтил, диэтиламиноэтил, циклопропил, циклопентил, циклогексил, циклогек-

силметил, гидроксиметил, гидроксипропил, меркаптометил и метилтиометил; и

$R^2$  имеет формулу



где

$j$  - 0, 1 либо 2; и

$m$  - 0; и

$R^{30}$  и  $R^{31}$  независимо выбирают из водорода и низшего алкила;

$R^{32}$  выбирают из группы, включающей водород, низший алкил, низший фенилалкил, низший гетероциклизалкил, низший алкоксиалкилен, арилоксиалкилен, аминоалкил, низший алкиламиноалкил, низший фениламиноалкил, низший алкилкарбонилалкилен, низший фенилкарбонилалкилен и низший гетероциклизалкилкарбонилалкилен;

$R^{33}$  выбирают из водорода, низшего алкила,  $-C(O)R^{35}$ ,  $-C(O)OR^{35}$ ,  $-SO_2R^{36}$ ,  $-C(O)NR^{37}R^{38}$  и  $-SO_2NR^{39}R^{40}$ ;

где  $R^{35}$  выбирают из группы, включающей низший алкил, низший циклоалкил, низший галогеналкил, низший алкенил, арил, выбранный из фенила, дифенила и нафтила, низший гетероциклизалкил, низший фенилалкил, низший фенилциклоалкил, низший циклоалкенилалкилен, низший гетероциклизалкилен, низший алкилфенилен, низший алкилгетероциклизалкил, фенилфенилен, низший фенилгетероциклизалкил, низший алкокси, низший алкенокси, низший алкоксиалкилен, низший алкоксифенилалкил, низший алкоксифенилен, низший феноксиалкилен, низший фенилалкоксиалкилен, низший циклоалкилоксиалкилен, низший алкоксикарбонил, низший гетероциклизалкилкарбонил, низший алкилкарбонилалкилен, низший алкилкарбонилалкоксифенилен, низший алкоксикарбонилалкилен, низший алкоксикарбонилфенилен, низший фенилалкоксикарбонилгетероциклизалкил, низший алкилкарбонилгетероциклизалкил, низший фенилкарбонилалкилен и низший алкилтиоалкилен; где упомянутые арильная группа, выбранная из фенила, дифенила и нафтила, низшая гетероциклизалкильная, низшая фенилалкильная, низшая алкилфениленовая, низшая фенилгетероциклизалкильная, низшая алкоксифениленовая, низшая феноксиалкиленовая, низшая циклоалкилоксиалкиленовая, низшая алкоксикарбонилалкиленовая и низшая алкилкарбонилгетероциклизалкильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из низшего алкила, галогена, низшего галогеналкила, низшего алкокси, низшего галогеналкокси, кето, amino, нитро и циано; либо

$R^{35}$  -  $-CHR^{48}R^{49}$ , где  $R^{48}$  - фенилсульфониламино либо низший алкилфенилсульфониламино, а  $R^{49}$  выбирают из низшего фенилалкила,

амино, низшего алкиламино и низшего фенилалкиламино; либо

$R^{35}$  -  $-NR^{50}R^{51}$ , где  $R^{50}$  - низший алкил, а  $R^{51}$  - арил, выбранный из фенила, дифенила и нафтила; и

где  $R^{36}$  выбирают из группы, включающей низший алкил, низший галогеналкил, арил, выбранный из фенила, дифенила и нафтила, низший гетероциклизалкил, низший циклоалкилалкилен, низший алкилфенилен, низший алкенилфенилен, фенилфенилен, низший фенилалкил, низший фенилалкенил, низший гетероциклизалкилгетероциклизалкил, карбоксифенилен, низший алкоксифенилен, низший алкоксикарбонилфенилен, низший алкилкарбониламинофенилен, низший алкилкарбониламиногетероциклизалкил, низший фенилкарбониламиноалкилгетероциклизалкил, низший алкиламинофенилен, низший алкиламино, низший алкилсульфонилфенилен, низший алкилсульфонилфенилалкил и низший фенилсульфонилгетероциклизалкил; где упомянутые арильная группа, выбранная из фенила, дифенила и нафтила, низшая гетероциклизалкильная, низшая циклоалкилалкиленовая, низшая фенил алкильная, низшая алкилкарбониламиногетероциклизалкильная и низшая алкилсульфонилфениленовая группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из низшего алкила, галогена, гидрокси, низшего галогеналкила, низшего алкокси, низшего галогеналкокси, кето, amino, нитро и циано; и

где  $R^{37}$  выбирают из водорода и низшего алкила; и

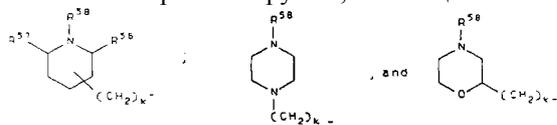
где  $R^{38}$  выбирают из группы, включающей водород, низший алкил, низший алкенил, арил, выбранный из фенила, дифенила и нафтила, низший гетероциклизалкил, низший фенилалкил, низший алкилфенилен, низший фенилциклоалкил, фенилфенилен, низший циклоалкилалкилен, низший гетероциклизалкилен, низший алкилгетероциклизалкил, низший фенилалкилгетероциклизалкил, низший алкоксиалкилен, низший алкоксифенилен, низший феноксифенилен, фенилкарбонил, низший алкоксикарбонил, низший алкоксикарбонилалкилен, низший алкоксикарбонилфенилен, низший алкилкарбонилкарбонилалкилен, низший алкиламиноалкилен, низший алкиламинофенилалкил, низший алкилкарбониламиноалкилен, низший алкилтиофенилен, низший алкилсульфонилфенилалкил и низший аминосулфонилфенилалкил; где упомянутые арильная группа, выбранная из фенила, дифенила и нафтила, низшая гетероциклизалкильная, низшая фенилалкильная и низшая гетероциклизалкиленовая группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из низшего алкила, галогена, гидрокси, низшего галогеналкила, низшего алкокси, низшего галогеналкокси, кето, amino, нитро и циано; либо

$R^{38}$  -  $-CR^{52}R^{53}$ , где  $R^{52}$  - низший алкоксикарбонил, а  $R^{53}$  - низший алкилтиоалкилен; либо

$R^{37}$  и  $R^{38}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членный кольцевой гетероцикл;

$R^{39}$  и  $R^{40}$  имеют то же самое определение, что и  $R^{26}$  и  $R^{27}$  в п.2; либо

$R^2$  выбирают из группы, состоящей из



(VI)

(VII)

(VIII)

и где

$k$  - целое число от 0 до 2; и

$R^{56}$  - водород либо низший алкил; и

$R^{57}$  - водород либо низший алкил; и

$R^{58}$  выбирают из группы, включающей водород, низший алкил, низший фенилалкил, арил, выбранный из фенила, дифенила и нафтила, низший гетероцикл, низший гетероциклический алкил, низший алкоксикарбонил, низший алкилсульфонил, низший фенилалкилсульфонил, низший фенилсульфонил,  $-C(O)R^{59}$ ,  $-SO_2R^{60}$  и  $-C(O)NHR^{61}$ ;

где  $R^{59}$  выбирают из группы, включающей низший алкил, низший галогеналкил, низший циклоалкил, арил, выбранный из фенила, дифенила и нафтила, низший гетероцикл, низший алкилфенилен, низший фенилалкил, низший алкилгетероцикл, низший алкокси, низший алкенокси, низший фенилалкокси, низший алкоксиалкилен, низший алкоксифенилен, низший алкоксифенил алкил; где упомянутые арильная группа, выбранная из фенила, дифенила и нафтила, низшая гетероциклическая и низшая фенилалкильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из низшего алкила, галогена, гидрокси, низшего галогеналкила, низшего алкокси, низшего галогеналкокси, кето, amino, нитро и циано; и

где  $R^{60}$  выбирают из группы, включающей низший алкил, арил, выбранный из фенила, дифенила и нафтила, низший гетероцикл, низший алкилфенилен, низший алкилгетероцикл, низший фенилалкил, низший гетероциклический гетероцикл, низший алкоксифенилен, низший алкиламино, низший алкиламинофенилен, низший алкилсульфонилфенилен и низший фенилсульфонилгетероцикл; где упомянутые арильная группа, выбранная из фенила, дифенила и нафтила, низшая гетероциклическая и низшая фенилалкильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из низшего алкила, галогена, гидрокси, низшего галогеналкила, низшего алкокси, низшего галогеналкокси, кето, amino, нитро и циано; и

где  $R^{61}$  выбирают из низшего алкила, арила, выбранного из фенила, дифенила и нафтила,

низшего алкилфенилена и низшего алкоксифенилена; где упомянутая арильная группа факультативно замещена одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из низшего алкила, галогена, гидрокси, низшего галогеналкила, низшего алкокси, низшего галогеналкокси, кето, amino, нитро и циано; и

$R^3$  выбирают из пиридинила, пиримидинила и пуридинила; где  $R^3$  факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей метилтио, фтор, хлор, бром, метил, этил, изопропил, трет-бутил, изобутил, циано, метоксикарбонил, этоксикарбонил, аминокарбонил, метилкарбониламино, трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, дихлорметил, хлорметил, гидрокси, фторфенилметил, фторфенилэтил, хлорфенилметил, хлорфенилэтил, фторфенилэтилен, хлорфенилэтилен, фторфенилпиразолил, хлорфенилпиразолил, карбокси, метокси, этокси, пропилокси, *n*-бутокси, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, 2-метилбутиламино, пропаргиламино, аминометил, aminoэтил, *N*-метил-*N*-фениламино, фениламино, дифениламино, бензиламино, фенетиламино, циклопропиламино, нитро, хлорсульфонил, amino, метилкарбонил, метоксикарбониламино, этоксикарбониламино, метоксифенилметиламино, *N,N*-диметиламиноэтиламино, гидроксипропиламино, гидроксиэтиламино, имидазолилэтиламино, морфолинилэтиламино, (1-этил-2-гидрокси)этиламино, пиперидиниламино, пиридинилметиламино, фенилметилпиперидиниламино, фенилметиламино, фторфенилметиламино, фторфенилэтиламино, метиламинокарбонил, этиламинокарбонил, метилкарбонил, метоксифенилметиламино, гидразинил, 1-метилгидразинил либо  $-NR^{62}R^{63}$ , где  $R^{62}$  - метилкарбонил либо amino,  $R^{63}$  - метил, этил либо фенилметил; и

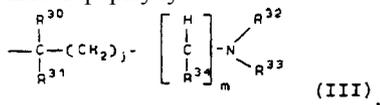
$R^4$  выбирают из группы, включающей гидрид, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопропиленил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексадиенил, фенил, дифенил, морфолинил, пирролидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил, тиенил, изотиазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, хинолил, изохинолинил, имидазолил, бензимидазолил, фурил, пирозинил, дигидропиранил, дигидропиридинил, дигидрофурил, тетрагидропиранил, тетрагидрофурил, бензофурил, дигидробензофурил и бензодиоксолил; где циклоалкильная, циклоалкенильная, арильная и гетероциклическая группы  $R^4$  факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей метилтио, метилсульфинил, метилсульфонил, фтор, хлор, бром, метил, этил, изопропил, трет-бутил, изобутил, этинил, метокси, этокси, фенокси, бензилокси, трифторметил, фторметил, дифторметил, amino, циано, нитро, диметиламино и гидрокси; или

их фармацевтически приемлемая соль или таутомер.

Еще один класс соединений, представляющий особый интерес, включает те соединения формулы I, где:

$R^1$  - гидрид, метил, этил, пропаргил, гидроксипропил, диметиламиноэтил, диэтиламиноэтил либо морфолинилэтил;

$R^2$  имеет формулу



где

$j$  - 0, 1 либо 2; и  $m$  - 0; и

$R^{30}$  - водород; и

$R^{31}$  выбирают из водорода и низшего алкила; и  $R^{32}$  выбирают из водорода и низшего алкила; и

$R^{33}$  выбирают из низшего алкила,  $-C(O)R^{35}$ ,  $-C(O)OR^{35}$ ,  $-SO_2R^{36}$ ,  $-C(O)NR^{37}R^{38}$  и  $-SO_2NR^{39}R^{40}$ ,

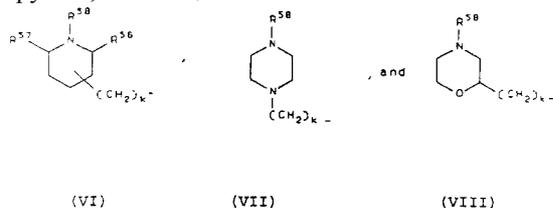
где  $R^{35}$  выбирают из группы, включающей низший алкил, низший циклоалкил, фенил, низший гетероцикл, низший алкилфенилен, низший алкокси, низший алкенокси, низший алкоксиалкилен, низший феноксиалкилен и низший фенилалкоксиалкилен; где упомянутые фенильная и низшая феноксиалкиленовая группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из низшего алкила, галогена и низшего галогеналкила; и

где  $R^{36}$  выбирают из группы, включающей низший алкил, фенил, низший гетероцикл, низший алкилфенилен, фенилфенилен, низший фенилалкил, низший алкилгетероцикл, низший гетероциклгетероцикл, низший алкоксифенилен и низший алкиламино; где упомянутые фенильная и низшая гетероциклильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из низшего алкила, галогена, гидрокси, низшего галогеналкила, низшего алкокси, низшего галогеналкокси, кето, amino, нитро и циано; и

где  $R^{37}$  - водород; и

где  $R^{38}$  выбирают из низшего алкила, фенила и низшего алкилфенилена;

где  $R^{39}$  и  $R^{40}$  имеют то же определение, что и  $R^{26}$  и  $R^{27}$  в п.2; либо  $R^2$  выбирают из группы, состоящей из



и где

$k$  - целое число от 0 до 1; и

$R^{36}$  - водород; и

$R^{57}$  - водород; и

$R^{58}$  выбирают из  $-C(O)R^{59}$  и  $-SO_2R^{60}$ ;

где  $R^{59}$  выбирают из низшего алкила, низшего циклоалкила, фенила, низшего алкилфенилена и низшего алкоксиалкилена; где упомянутая фенильная группа факультативно замещена одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из низшего алкила, галогена, гидрокси, низшего галогеналкила, низшего алкокси, низшего галогеналкокси, кето, amino, нитро и циано; и

где  $R^{60}$  выбирают из низшего алкила; и

$R^3$  выбирают из пиридинила, пиримидинила либо хинолинила; где  $R^3$  факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей фтор, бром, метил, циано, метоксикарбонил, аминокарбонил, бензил, фенетил, ацетил, гидроксил, метокси, диметиламино, бензиламино, фенетиламино, аминометил, amino, гидрокси и метилкарбонил; и

$R^4$  выбирают из фенила, хинолила, дифенила, пиридинила, тиенила, фурила, дигидропиранила, бензофурила, дигидробензофурила и бензодиоксолила; где циклоалкильная, циклоалкенильная, арильная и гетероциклильная группы  $R^4$  факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из метилтио, фтора, хлора, брома, метила, этила, метокси, этокси, фенокси, бензилокси, трифторметила, нитро, диметиламино и гидрокси; или

его фармацевтически приемлемая соль либо таутомер.

Еще один класс соединений, представляющий специфический интерес, включает те соединения формулы I, где

$R^1$  - гидрид либо метил; и

$R^3$  выбирают из пиридинила, пиримидинила либо хинолинила; где  $R^3$  факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей фтор, бром, метил, циано, метоксикарбонил, аминокарбонил, бензил, фенетил, ацетил, гидроксил, метокси, диметиламино, бензиламино, фенетиламино, аминометил, amino, гидрокси и метилкарбонил; и

$R^4$  выбирают из фенила, который факультативно замещают одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из метилтио, фтора, хлора, брома, метила, этила, метокси, этокси, фенокси, бензилокси, трифторметила, нитро, диметиламино и гидрокси; или его фармацевтически приемлемая соль либо таутомер.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения упомянутые соединения формулы I удовлетворяют одному либо нескольким из представленных далее условий:

$R^1$  - гидрид либо низший алкил; в более предпочтительном варианте  $R^1$  - гидрид либо

метил; в еще более предпочтительном варианте R<sup>1</sup> - гидрид;

R<sup>2</sup> - гидрид либо низший алкил; в более предпочтительном варианте R<sup>2</sup> - гидрид либо метил; в еще более предпочтительном варианте R<sup>2</sup> - гидрид;

R<sup>3</sup> - замещенный либо незамещенный пиридинил; и, в предпочтительном варианте, упомянутым пиридинилом является 4-пиридинил; либо

R<sup>4</sup> - замещенный либо незамещенный фенил; и в предпочтительном варианте R<sup>4</sup> - фенил, замещенный галогеном.

В дополнение к этому, в том случае, когда R<sup>3</sup> – замещенный пиримидинил, в предпочтительном варианте как минимум один заместитель R<sup>3</sup> связан с атомом углерода, находящимся между двумя атомами азота упомянутого пиримидинильного кольца.

Семейство специфических соединений, представляющих особый интерес и имеющих формулу I, включает представленные далее соединения, таутомеры и их фармацевтически приемлемые соли:

4-[5-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин;

4-[5-метил-3-(2-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-(4-фторфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[5-метил-3-(4-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[5-метил-3-[4-(метилтио)фенил]-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-(4-хлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-метил-5-(3-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[5-(2,5-диметилфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[5-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-метил-5-(4-феноксифенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[5-[(1,1'-дифенил)-4-ил]-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-метил-5-[3-(феноксифенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-метил-5-[3-(фенилметокси)фенил]-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-метил-5-[2-(фенилметокси)фенил]-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

2-[3-метил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-4-ил]фенол;

3-[3-метил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-4-ил]фенол;

1-гидрокси-4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридинил;

5-(4-фторфенил)-N,N-диметил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин;

5-(4-фторфенил)-N-фенил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин;

4-[5-(4-фторфенил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[5-(3-метилфенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин; 4-[3-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-5-ил]пиридин;

4-(5-циклогексил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[5-(3-фтор-5-метоксифенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[5-(3-метилфенил)-3-пропил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил]пиридин;

4-[3,5-бис(3-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[4-метил-2-(2-трифторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-(2-хлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[5-метил-3-(2,4-диметилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[5-(4-хлорфенил)-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-(3-фтор-2-метилфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-(3,5-диметилфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-(3,5-диметоксифенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[5-метил-3-(3-нитрофенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

N,N-диметил-4-[5-метил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-4-ил]бензоламин;

4-[3-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-(4-бромфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-(2-фторфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-(3-фторфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-метил-5-[3-(трифторметил)фенил]-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-(3-этил-4-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин;

4-[5-(3-метоксифенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-этил-5-(3-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[5-(3,4-дифторфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[5-(3-этоксифенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-метил-5-[4-(трифторметил)фенил]-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-метил-5-(3-тиенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[5-(2,4-дихлорфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;



2-метил-4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин;  
 2-метокси-4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин;  
 метил 4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-карбоксилат;  
 4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-карбоксамида;  
 1-[4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил]этанон;  
 N,N-диметил-4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-2-ил)пиридин-2-амин;  
 3-метил-4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин;  
 3-метокси-4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин;  
 метил 4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-карбоксилат;  
 4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-карбоксамида;  
 1-[4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]этанон;  
 3-бром-4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин;  
 N,N-диметил-4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-2-ил)пиридин-3-амин;  
 2-метил-4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин;  
 4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин;  
 2-метокси-4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин;  
 4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин;  
 N,N-диметил-4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин;  
 4-(5,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3-метил-5-фенил-1Н-пиразол;  
 3-метил-5-фенил-4-(3-тиенил)-1Н-пиразол;  
 4-(3-фурил)-3-метил-5-фенил-1Н-пиразол;  
 3-метил-5-фенил-4-(2-тиенил)-1Н-пиразол;  
 4-(2-фурил)-3-метил-5-фенил-1Н-пиразол;  
 4-(3-изотиазолил)-3-метил-5-фенил-1Н-пиразол;  
 4-(3-изоксазолил)-3-метил-5-фенил-1Н-пиразол;  
 4-(5-изотиазолил)-3-метил-5-фенил-1Н-пиразол;  
 4-(5-изоксазолил)-3-метил-5-фенил-1Н-пиразол;  
 3-метил-5-фенил-4-(5-тиазолил)-1Н-пиразол;  
 3-метил-4-(5-оксазолил)-5-фенил-1Н-пиразол;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 2-метил-4-[3-(3-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-(1-метил-3-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин;  
 4-(3-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин;

2-метил-4-(3-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин;  
 4-[3-(3-хлорфенил)-1-метилпиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(4-хлорфенил)-1-метилпиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(3-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(4-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(3-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-метилпиридин;  
 4-[3-(3-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(3-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(3-хлорфенил)-1-метилпиразол-4-ил]-2-метилпиридин;  
 5-(4-хлорфенил)-N-фенил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин;  
 5-(4-хлорфенил)-N-метил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин;  
 5-(4-хлорфенил)-N,N-диметил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин дигидрат;  
 5-(3-фторфенил)-N,N-диметил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин;  
 N,N-диметил-5-(3-метилфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин;  
 N-метил-5-(3-метилфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин;  
 N-этил-5-(3-метилфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин;  
 N,N-диэтил-5-(3-метилфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин;  
 5-(4-хлорфенил)-N,N-диэтил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин;  
 4-[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]морфолин;  
 5-(4-хлорфенил)-N-пропил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин;  
 5-(4-хлорфенил)-N-(фенилметил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин гидрат (2:1);  
 5-(4-хлорфенил)-N-(2-метоксиэтил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин моногидрат;  
 1,1-диметилэтил-4-[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]-1-пиперазин-карбоксилат;  
 1-[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]пиперазина тригидрохлорид;  
 1-[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]-4-метилпиперазин;  
 1,1-диметилэтил-4-[5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]-1-пиперазин-карбоксилат;  
 1-[5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]пиперазина тригидрохлорид;  
 1-[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]пиперазин;  
 N-[5-(4-хлорфенил)-4-[2-(фенилметил)амино]-4-пиридинил]-1Н-пиразол-3-ил]-1,3-пропандиамина тригидрохлорид;

1-[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]-4-(фенилметил)пиперазин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-5-(1-пиперазинил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидина дигидрохлорид;  
 1,1-диметилэтил [3-[[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]амино]пропил]карбамат;  
 N-[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]-1,3-пропандиамина тригидрохлорида моногидрат;  
 1,1-диметилэтил [2-[[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]амино]этил]карбамат;  
 1,1-диметилэтил 4-[5-(4-хлорфенил)-1-(2-гидроксипропил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]-1-пиперазинкарбоксилат;  
 1,1-диметилэтил 4-[5-(4-фторфенил)-4-(4-пиримидинил)-1Н-пиразол-3-ил]-1-пиперазинкарбоксилат;  
 1,1-диметилэтил [3-[[5-(4-хлорфенил)-4-(2-фтор-4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]амино]пропил]карбамат;  
 1-[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]-4-этилпиперазин;  
 N-[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]-1,2-этандиамин;  
 4-[3-(2,6-дифторфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(3-этилфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(3-хлорфенил)-5-этил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-этил-5-(3-этилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(4-хлорфенил)-5-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-циклопропил-5-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[5-(циклопропил-3-(4-(фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин);  
 5-циклопропил-3-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-1-этанол;  
 3-(4-фторфенил)-5-(2-метокси-4-пиридинил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-1-этанол;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-5-ил]-2(1Н)-пиридинон;  
 1-ацетил-4-[3-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-5-ил]-2(1Н)-пиридинон;  
 этил 2-[3-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-5-ил]циклопропанкарбоксилат;  
 2-[3-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-5-ил]циклопропанкарбоновая кислота;  
 3-(4-фторфенил)-5-(4-имидазолил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-1-этанол;  
 4-[3-(4-хлор-3-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота;  
 5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-метанол;  
 1-[[5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил]пиперазин;  
 1,1-диметилэтил 4-[[5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил]-1-пиперазинкарбоксилат;  
 4-(1,5-диметил-3-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин;  
 4-(1,3-диметил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин;  
 4-[3-(4-хлорфенил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[5-(4-хлорфенил)-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[5-этил-1-метил-3-(3-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-этил-1-метил-5-(3-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(4-хлорфенил)-1-этил-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(4-хлорфенил)-2-этил-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(2-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 3-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-1-этанол;  
 3-(4-фторфенил)-4-(4-пиримидинил)-1Н-пиразол-1-этанол;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 2-[[4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинил]амино]-1-бутанол;  
 4-[5-бром-3-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинкарбонитрил;  
 4-[2-[3-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-1-ил]этил]морфолин;  
 3-(4-фторфенил)-1-метил-α-фенил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-5-метанол;  
 N-[5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]-4-морфолинэтанамин;  
 4-[3-(3-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2(1Н)-пиридинона гидразон;  
 4-[3-(3-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-(фенилметил)-2-пиридинамин;  
 4-[3-(3-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-(фенилэтил)-2-пиридинамин;  
 4-[3-(3-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-этил-2-пиридинамин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинкарбоксамид;  
 метил 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинкарбоксилат;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид;

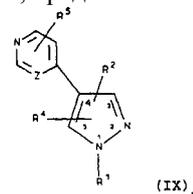
4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-2-пиридинкарбоновая кислота;  
 4-[3-(3-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(3-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(4-хлорфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(4-хлорфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(3-хлорфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-2-метилпиридин;  
 4-[5-(3-хлорфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-2-метилпиридин;  
 4-[3-(3-хлорфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[5-(3-хлорфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]пиридин;  
 2-метил-4-[1-метил-3-(3-метилфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиридин;  
 2-метил-4-[1-метил-5-(3-метилфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-(3-фенил-1H-пиразол-4-ил)пиридин;  
 4-[3-[3-(трифторметил)фенил]-1H-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[1-метил-3-[3-(трифторметил)фенил]-1H-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(3,4-дифторфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(4-хлорфенил)-1H-пиразол-4-ил]-2-фторпиридин;  
 4-[3-(4-бромфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(4-бромфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]пиридин;  
 (E)-4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-2-(2-фенилэтинил)пиридин;  
 (S)-4-[3-(4-хлорфенил)-1H-пиразол-4-ил]-N-(2-метилбутил)-2-пиридинамин;  
 4-[3-(4-хлорфенил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[(4-метоксифенил)метил]-2-пиридинамин;  
 N-[4-[3-(4-хлорфенил)-1H-пиразол-4-ил]-2-пиридинил]-2-пиридинметанаминамин;  
 N-[4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-2-пиридинил]-2-пиридинметанаминамин;  
 2-фтор-4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(4-йодфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(4-йодфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[1-метил-3-[4-(трифторметил)фенил]-1H-пиразол-4-ил]пиридин;  
 N-[1-(4-фторфенил)этил]-4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-2-пиридинаминамин;

N-[(3-фторфенил)метил]-4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-2-пиридинаминамин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-2-(1-метилгидразино)пиридин;  
 2-фтор-4-[3-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(3,4-дифторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-2-фторпиридин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-3-метилпиридин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-3-метилпиридин;  
 4-[3-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-2-фторпиридин;  
 3-(4-фторфенил)-N,N-диметил-4-(4-пиридинил)-1H-пиразол-1-этанамин;  
 2-[2-(4-фторфенил)этил]-4-[3-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-N-(1-(фенилметил)-4-пиперидинил)-2-пиридинаминамин;  
 N'-[4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-2-пиридинил]-N,N-диметил-1,2-этандиаминамин;  
 2,4-бис[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиридин;  
 N-[4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-2-пиридинил]-4-морфолинэтанамин;  
 3-(4-фторфенил)-4-(2-фтор-4-пиридинил)-1H-пиразол-1-этанол;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-2-пиридинаминамин;  
 4-[2-[3-(4-фторфенил)-4-(2-фтор-4-пиридинил)-1H-пиразол-4-ил]этил]морфолин;  
 (E)-3-(4-фторфенил)-4-[2-[2-(4-фторфенил)этинил]-4-пиридинил]-1H-пиразол-1-этанол;  
 3-(4-фторфенил)-4-(2-фтор-4-пиридинил)-N,N-диметил-1H-пиразол-1-этанамин;  
 3-(4-фторфенил)-4-[2-[2-(4-фторфенил)этил]-4-пиридинил]-1H-пиразол-1-этанол;  
 4-[1-[2-(диметиламино)этил]-3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-N,N-диметил-2-пиридинаминамин;  
 4-[1-[2-(диметиламино)этил]-3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[(4-фторфенил)метил]-2-пиридинаминамин;  
 3-(4-фторфенил)-4-[2-[2-(4-фторфенил)этил]-4-пиридинил]-N,N-диметил-1H-пиразол-1-этанамин;  
 N-[(4-фторфенил)метил]-4-[3 (или 5)-(4-фторфенил)-1-[[2-(4-морфолинил)этил]-1H-пиразол-4-ил]-2-пиридинаминамин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-N-4-пиперадинил-2-пиридинаминамин;  
 N,N-диэтил-3-(4-фторфенил)-4-(2-фтор-4-пиридинил)-1H-пиразол-1-этанамин;  
 4-[1-[2-(диэтиламино)этил]-3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[(4-фторфенил)метил]-2-пиридинаминамин;  
 2-[[4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-2-пиридинил]амино]этанол;  
 2-[[4-[3-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-2-пиридинил]амино]этанол;

3-[[4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридирил]амино]-1-пропанол;  
 3-(4-фторфенил)-4-[2-[[4-(4-фторфенил)метил]амино]-4-пиридирил]-1Н-пиразол-1-этанол;  
 5-(4-фторфенил)-4-[2-[[4-(4-фторфенил)метил]амино]-4-пиридирил]-1Н-пиразол-1-этанол;  
 N,N-диэтил-3-(4-фторфенил)-4-(4-пиридирил)-1Н-пиразол-1-этанамин;  
 N-[(4-фторфенил)метил]-4-[3-(4-фторфенил)-1-[2-(4-морфолинил)этил]-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинамин;  
 N-[5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридирил)-1Н-пиразол-3-ил]-4-морфолинпропанамин;  
 N'-[5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридирил)-1Н-пиразол-3-ил]-N,N-диметил-1,3-пропандиамин;  
 5-(4-фторфенил)-N-2-пропинил-4-(4-пиридирил)-1Н-пиразол-3-амин;  
 3-(4-фторфенил)-4-[2-[[4-(4-фторфенил)метил]амино]-4-пиридирил]-1Н-пиразол-1-этанол;  
 5-(4-фторфенил)-4-[2-[[4-(4-фторфенил)метил]амино]-4-пиридирил]-1Н-пиразол-1-этанол;  
 4-[3-[(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]хинолин];  
 N-[5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридирил)-1Н-пиразол-3-ил]глицина метиловый эфир;  
 N-[5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридирил)-1Н-пиразол-3-ил]глицин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1-(2-пропинил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[5-(4-фторфенил)-1-(2-пропинил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4,4'-(1Н-пиразол-3,4-диил)бис[пиридин];  
 4-[3-(3,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 N-[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридирил)-1Н-пиразол-3-ил]-4-пиперидинамин;  
 2-хлор-4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2(1Н)-пиримидинона гидразон;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N,N-диметил-2-пиримидинамин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-метил-2-пиримидинамин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-(фенилметил)-2-пиримидинамин;  
 N-циклопропил-4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиримидинамин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-[(4-метоксифенил)метил]-2-пиримидинамин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиримидинамин;  
 N-[4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиримидинил]-N-(фенилметил)ацетамид;  
 этил[4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиримидинил]карбамат;  
 4-[3-(3-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин;  
 4-[3-(4-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин;  
 4-[3-(3-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин и

4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил] пиримидин.

Среди соединений формулы I имеется еще один подкласс соединений, представляющий большой интерес, представленных формулой IX



где Z представляет собой атом углерода либо атом азота; и

R<sup>1</sup> выбирают из группы, включающей гидрид, низший алкил, низший гидроксильный алкил, низший алкинил, низший аларкил, низший аминоалкил и низший алкиламиноалкил; и

R<sup>2</sup> выбирают из гидрида, низшего алкила, арила, выбранного из фенила, дифенила и нафтила, 5- либо 6-членного гетероцикла, выбранного из пиперидинила, пиперазинила, имидазола, пиридинила и морфолинила, низшего галогеналкила, низшего гидроксильного алкила, низшего алкоксикарбонила, низшего алкиламино, низшего алкиламиноалкила, фениламино, низшего аларкила, низшего аларкиламино, низшего алкиламиноалкиламино, низшего аминоалкила, низшего аминоалкиламино, низшего алкиниламино, низшего гетероциклиламино, низшего гетероциклилалкила, низшего гетероциклилалкиламино, низшего алкилгетероциклила, низшего карбоксициклоалкила, низшего карбоксиалкиламино, низшего алкоксиалкиламино, низшего алкоксикарбониламиноалкиламино, низшего гетероциклилкарбонила, низшего алкоксикарбонилгетероциклила и низшего алкоксикарбонилгетероциклилкарбонила; где арильная и гетероарильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из галогена, низшего алкила, кето, аларкила, карбокси, низшего алкиламиноалкиламино, низшего алкиниламино, низшего гетероциклилалкиламино, низшего алкилкарбонила и низшего алкоксикарбонила; либо

R<sup>2</sup> - CR<sup>54</sup>R<sup>55</sup>, где R<sup>54</sup> - фенил, R<sup>55</sup> - гидроксильный; и

R<sup>4</sup> выбирают из группы, включающей гидрид, низший циклоалкил, низший циклоалкенил, низший циклоалкилдиенил, 5- либо 6-членный гетероциклил и арил, выбранный из группы, включающей фенил, дифенил, нафтил; где R<sup>4</sup> факультативно замещен в положении замещения одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, низший алкил, низший алкокси, арилокси, низший аларкокси, низший галогеналкил, низший алкилтио, низший алкиламино, нитро, гидроксильный; и

R<sup>5</sup> выбирают из группы, включающей галоген, амино, циано, аминокарбонил, низший алкил, низший алкокси, гидроксильный, низший ами-

ноалкил, низший аралкил, низший аралкилокси, низший аралкиламино, низший алкоксикарбонил, низший алкиламино, низший алкилкарбонил, низший аралкенил, низший арилгетероцикл, карбокси, низший циклоалкиламино, низший алкоксикарбониламино, низший алкоксиаралкиламино, низший алкиламиноалкиламино, низший гетероциклиламино, низший гетероциклизалкиламино, низший аралкилгетероциклиламино, низший алкиламинокарбонил, низший алкилкарбонил, низший алкоксиаралкиламино, гидразинил и низший алкилгидразинил, либо  $-NR^{62}R^{63}$ , где  $R^{62}$  - низший алкилкарбонил либо амино, и  $R^{63}$  - низший алкил либо низший фенилалкил;

или их фармацевтически приемлемая соль либо таутомер.

Предпочтительный класс соединений включает те соединения формулы IX, где

$R^1$  выбирают из гидрида, метила, этила, гидроксизтила и пропаргила;

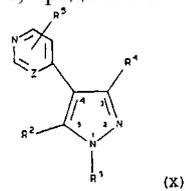
$R^2$  выбирают из группы, включающей гидрид, метил, этил, пропил, фенил, трифторметил, гидроксизтил, метоксикарбонилэтил, этоксикарбонилэтил, N-метиламино, N,N-диметиламино, N-этиламино, N,N-диэтиламино, N-пропиламино, N-фениламино, аминометил, аминоэтил, аминоэтиламино, аминопропиламино, пропаргиламино, бензиламино, диметиламинопропиламино, морфолинилпропиламино, морфолинилэтиламино, пиперидинил, пиперазинил, имидазол, морфолинил, пиридинил, карбоксиметиламино, метоксизтиламино, (1,1-диметил)этилкарбонил, (1,1-диметил)этилкарбониламинопропиламино, (1,1-диметил)этилкарбониламиноэтиламино, пиперазинилкарбонил, 1,1-диметилэтилпиперазинилкарбонил; где фенильная, пиперидинильная, пиперазинильная, имидазолильная, морфолинильная и пиридинильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, кето, метила, этила, трифторметила, бензила, метокси, метоксикарбонила, этоксикарбонила и (1,1-диметил)этоксикарбонила; и

$R^4$  выбирают из группы, включающей циклогексил, циклогексенил, циклогексадиенил, фенил, хинолил, дифенил, пиридинил, тиенил, фурил, дигидропиранил, бензофурил, дигидробензофурил и бензодиоксолил; где  $R^4$  факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из метилтио, фтора, хлора, брома, метила, этила, метокси, этокси, фенокси, бензилокси, трифторметила, нитро, диметиламино и гидроксид; и

$R^5$  выбирают из группы, включающей фтор, хлор, бром, метил, фторфенилэтил, фторфенилэтенил, фторфенилпиразолил, циано, метоксикарбонил, аминакарбонил, ацетил, гидроксид, карбокси, метокси, метиламино, диметиламино, 2-метилбутиламино, этиламино, диметиламиноэтиламино, гидроксипропиламино, гид-

роксизтиламино, имидазолиламино, морфолинилэтиламино, (1-этил-2-гидрокси)этиламино, пиперидиниламино, пиридинилметиламино, фенилметилпиперидиниламино, аминометил, циклопропиламино, амино, гидроксид, метилкарбонил, этоксикарбониламино, метоксифенилметиламино, фенилметиламино, фторфенилметиламино, фторфенилэтиламино, метиламинокарбонил, гидразинил и 1-метилгидразинил, либо  $-NR^{62}R^{63}$ , где  $R^{62}$  - метилкарбонил либо амино, и  $R^{63}$  - метил либо бензил; или его фармацевтически приемлемая соль либо таутомер.

Среди соединений формулы I имеется еще один подкласс соединений, представляющий большой интерес, представленных формулой X



где Z представляет собой атом углерода либо атом азота; и

$R^1$  выбирают из низшего алкила, низшего гидроксикалкила, низшего алкинила, низшего аминоалкила и низшего алкиламиноалкила; и

$R^2$  выбирают из группы, включающей гидрид, низший алкил, арил, выбранный из фенила, дифенила и нафтила, 5- либо 6-членный гетероцикл, выбранный из пиперидинила, пиперазинила, имидазолила, пиридинила и морфолинила, низший галогеналкил, низший гидроксикалкил, низший алкоксикарбонил, низший алкиламино, низший алкиламиноалкил, фениламино, низший аралкил, низший аралкиламино, низший алкиламиноалкиламино, низший аминоалкил, низший аминоалкиламино, низший алкиниламино, низший гетероциклиламино, низший гетероциклизалкил, низший гетероциклизалкиламино, низший алкилгетероцикл, низший карбоксикалкиламино, низший алкоксиалкиламино, низший алкоксикарбониламиноалкиламино, низший гетероциклизалкарбонил, низший алкоксикарбонилгетероцикл и низший алкоксикарбонилгетероциклизалкарбонил; где арильная и гетероарильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из галогена, низшего алкила, кето, аралкила, карбокси, низшего алкиламиноалкиламино, низшего алкиниламино, низшего гетероциклизалкиламино, низшего алкилкарбонила и низшего алкоксикарбонила; либо

$R^2$  -  $-CR^{54}R^{55}$ , где  $R^{54}$  - фенил,  $R^{55}$  - гидроксид; и

$R^4$  выбирают из 5- либо 6-членного гетероарила и арила, выбранного из фенила, дифенила и нафтила; где  $R^4$  факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из галогена, низшего алкила, низшего алкокси, арилокси, низшего аралкокси,

низшего галогеналкила, низшего алкилтио, низшего алкиламино, нитро, гидрокси; и

$R^5$  выбирают из группы, включающей галоген, amino, циано, аминокарбонил, низший алкил, низший алкокси, гидрокси, низший аминоалкил, низший аралкил, низший аралкилокси, низший аралкиламино, низший алкоксикарбонил, низший алкиламино, низший алкилкарбонил, низший аралкенил, низший арилгетероцикл, карбокси, низший циклоалкиламино, низший алкоксикарбониламино, низший алкоксиаралкиламино, низший алкиламиноалкиламино, низший гетероциклиламино, низший гетероциклилалкиламино, низший аралкилгетероциклиламино, низший алкиламинокарбонил, низший алкоксиаралкиламино, гидразинил и низший алкилгидразинил, либо  $-NR^{62}R^{63}$ , где  $R^{62}$  - низший алкилкарбонил либо amino, и  $R^{63}$  - низший алкил либо низший фенилалкил;

или их фармацевтически приемлемая соль либо таутомер.

Предпочтительный класс соединений включает те соединения формулы X, где

$R^1$  выбирают из метила, этила, гидроксиэтила и пропаргила; и

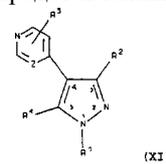
$R^2$  выбирают из группы, включающей метил, этил, пропил, фенил, трифторметил, гидроксиэтил, метоксикарбонилэтил, этоксикарбонилэтил, N-метиламино, N,N-диметиламино, N-этиламино, N,N-диэтиламино, N-пропиламино, N-фениламино, аминметил, аминоэтил, аминоэтиламино, аминопропиламино, пропаргиламино, бензиламино, пиперидиниламино, диметиламиноэтиламино, диметиламинопропиламино, морфолинилпропиламино, морфолинилэтиламино, пиперидинил, пиперазинил, имидазол, морфолинил, пиридинил, N-метилпиперазинил, карбоксиметиламино, метоксиэтиламино, (1,1-диметил)этилкарбонил, (1,1-диметил)этилкарбониламинопропиламино, (1,1-диметил)этилкарбониламиноэтиламино, пиперазинилкарбонил и 1,1-диметилэтилпиперазинилкарбонил; где фенильная, пиперидинильная, пиперазинильная, имидазолильная, морфолинилльная и пиридинильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, кето, метила, этила, трифторметила, бензила, метокси, метоксикарбонила, этоксикарбонила и (1,1-диметил)этоксикарбонила; и

$R^4$  выбирают из группы, включающей фенил, хинолил, дифенил, пиридинил, тиенил, фурил, дигидропиранил, бензофурил, дигидробензофурил и бензодиоксилид; где  $R^4$  факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из метилтио, фтора, хлора, брома, метила, этила, метокси, этокси, фенокси, бензилокси, трифторметила, нитро, диметиламино и гидрокси; и

$R^5$  выбирают из группы, включающей фтор, хлор, бром, метил, фторфенилэтил, фтор-

фенилэтил, фторфенилпиразолил, циано, метоксикарбонил, аминокарбонил, ацетил, гидрокси, карбокси, метокси, метиламино, диметиламино, 2-метилбутиламино, этиламино, диметиламиноэтиламино, гидроксипропиламино, гидроксизтиламино, пропаргиламино, имидазолиламино, морфолинилэтиламино, (1-этил-2-гидрокси)этиламино, пиперидиниламино, пиридинилметиламино, фенилметилпиперидиниламино, аминметил, циклопропиламино, amino, гидрокси, метилкарбонил, этоксикарбониламино, метоксифенилметиламино, фенилметиламино, фторфенилметиламино, фторфенилэтиламино, метиламинокарбонил, гидразинил и 1-метилгидразинил, либо  $-NR^{62}R^{63}$ , где  $R^{62}$  - метилкарбонил либо amino, и  $R^{63}$  - метил либо бензил; или его фармацевтически приемлемая соль либо таутомер.

Среди соединений формулы I имеется еще один подкласс соединений, представляющий большой интерес, представленных формулой XI



где Z представляет собой атом углерода либо атом азота; и

$R^1$  выбирают из группы, включающей низший алкил, низший гидроксиалкил, низший алкинил, низший aminoалкил и низший алкиламиноалкил; и

$R^2$  выбирают из группы, включающей гидрид, низший алкил, арил, выбранный из фенила, дифенила и нафтила, 5- либо 6-членный гетероцикл, выбранный из пиперидинила, пиперазина, имидазолила, пиридинила и морфолина, низший галогеналкил, низший гидроксиалкил, низший алкоксикарбонил, низший алкиламино, низший алкиламиноалкил, фениламино, низший аралкил, низший аралкиламино, низший алкиламиноалкиламино, низший aminoалкил, низший aminoалкиламино, низший алкиниламино, низший гетероциклиламино, низший гетероциклилалкил, низший алкилгетероциклилалкиламино, низший алкилгетероциклил, низший карбоксициклоалкил, низший карбоксиалкиламино, низший алкоксиалкиламино, низший алкоксикарбониламиноалкиламино, низший гетероциклилкарбонил, низший алкоксикарбонилгетероциклилкарбонил и низший алкоксикарбонилгетероциклилкарбонил; где арильная и гетероарильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из галогена, низшего алкила, кето, аралкила, карбокси, низшего алкиламиноалкиламино, низшего алкиниламино, низшего гетероциклилалкиламино, низшего алкилкарбонила и низшего алкоксикарбонила; либо

$R^2$  -  $-CR^{54}R^{55}$ , где  $R^{54}$  - фенил,  $R^{55}$  - гидрокси; и

$R^4$  выбирают из 5- либо 6-членного гетероарила и арила, выбранного из фенила, дифенила и нафтила; где  $R^4$  факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, низший алкил, низший алкокси, арилокси, низший аралкокси, низший галогеналкил, низший алкилтио, низший алкиламино, нитро, гидроксид; и

$R^5$  выбирают из группы, включающей галоген, amino, циано, аминокарбонил, низший алкил, низший алкокси, гидроксид, низший аминоалкил, низший аралкил, низший аралкилокси, низший аралкиламино, низший алкоксикарбонил, низший алкиламино, низший алкилкарбонил, низший аралкенил, низший арилгетероцикл, карбокси, низший циклоалкиламино, низший алкоксикарбониламино, низший алкоксиаралкиламино, низший алкиламиноалкиламино, низший гетероциклиламино, низший гетероциклизалкиламино, низший аралкилгетероциклиламино, низший алкиламинокарбонил, низший алкилкарбонил, гидразинил и низший алкилгидразинил, либо  $-NR^{62}R^{63}$ , где  $R^{62}$  - низший алкилкарбонил либо amino, и  $R^{63}$  - низший алкил либо низший фенилалкил; или

его фармацевтически приемлемая соль либо таутомер.

Предпочтительный класс соединений включает те соединения формулы XI, где

$R^1$  выбирают из метила, этила, гидроксидэтила и пропаргила; и

$R^2$  выбирают из группы, включающей метил, этил, пропил, фенил, трифторметил, гидроксидэтил, метоксикарбонилэтил, этоксикарбонилэтил, N-метиламино, N,N-диметиламино, N-этиламино, N,N-диэтиламино, N-пропиламино, N-фениламино, аминометил, аминоэтил, аминоэтиламино, аминопропиламино, пропаргиламино, бензиламино, диметиламинопропиламино, морфолинилпропиламино, морфолинилэтиламино, пиперидинил, пиперазинил, имидазол, морфолинил, пиридинил, карбоксиметиламино, метоксиэтиламино, (1,1-диметил)этилкарбонил, (1,1-диметил)этилкарбониламинопропиламино, (1,1-диметил)этилкарбониламиноэтиламино, пиперазинилкарбонил, 1,1-диметилэтилпиперазинилкарбонил; где фенильная, пиперидинильная, пиперазинильная, имидазолильная, морфолинильная и пиридинильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, кето, метила, этила, трифторметила, бензила, метокси, метоксикарбонила, этоксикарбонила и (1,1-диметил)этоксикарбонила;

$R^4$  выбирают из группы, включающей фенил, хинолил, дифенил, пиридинил, тиенил, фурил, дигидропиранил, бензофурил, дигидробензофурил и бензодиоксолил; где  $R^4$  факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из метилтио, фтора, хлора, брома, метила, этила, метокси, этокси,

фенокси, бензилокси, трифторметила, нитро, диметиламино и гидроксид; и

$R^5$  выбирают из группы, включающей фтор, хлор, бром, метил, фторфенилэтил, фторфенилэтинил, фторфенилпиразолил, циано, метоксикарбонил, аминокарбонил, ацетил, гидроксид, карбокси, метокси, метиламино, диметиламино, 2-метилбутиламино, этиламино, диметиламиноэтиламино, гидроксипропиламино, гидроксидэтиламино, имидазолиламино, морфолинилэтиламино, (1-этил-2-гидроксид)этиламино, пиперидиниламино, пиридинилметиламино, фенилметилпиперидиниламино, аминометил, циклопропиламино, amino, гидроксид, метилкарбонил, этоксикарбониламино, метоксифенилметиламино, фенилметиламино, фторфенилметиламино, фторфенилэтиламино, метиламинокарбонил, гидразинил и 1-метилгидразинил, либо  $-NR^{62}R^{63}$ , где  $R^{62}$  - метилкарбонил либо amino, и  $R^{63}$  - метил либо бензил; или его фармацевтически приемлемая соль либо таутомер.

Предпочтительный класс соединений включает те соединения формулы IX, где

Z представляет собой атом углерода либо атом азота; и

$R^1$  выбирают из группы, включающей гидрид, низший алкил, низший гидроксидалкил, низший алкинил, низший аминоалкил и низший алкиламиноалкил; и

$R^2$  выбирают из группы, включающей гидрид, низший алкил, арил, выбранный из фенила, дифенила и нафтила, 5- либо 6-членный гетероцикл, выбранный из пиперидинила, пиперазинила, имидазолила, пиридинила и морфолинила, низший галогеналкил, низший гидроксидалкил, низший алкоксикарбонил, низший алкиламино, низший алкиламиноалкил, фениламино, низший аралкил, низший аралкиламино, низший алкиламиноалкиламино, низший аминоалкил, низший аминоалкиламино, низший алкиниламино, низший гетероциклиламино, низший гетероциклилалкил, низший гетероциклилалкиламино, низший алкилгетероцикл, низший карбоксициклоалкил, низший карбоксиалкиламино, низший алкоксиалкиламино, низший алкоксикарбониламиноалкиламино, низший гетероциклилкарбонил, низший алкоксикарбонилгетероцикл и низший алкоксикарбонилгетероциклилкарбонил; где арильная и гетероарильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из галогена, низшего алкила, кето, аралкила, карбокси, низшего алкиламиноалкиламино, низшего алкиниламино, низшего гетероциклилалкиламино, низшего алкилкарбонила и низшего алкоксикарбонила; либо

$R^2$  -  $-CR^{54}R^{55}$ , где  $R^{54}$  - фенил,  $R^{55}$  - гидроксид; и

$R^4$  - фенил, факультативно замещенный одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, низший алкил, низший алкокси, арилокси,

си, низший аралкокси, низший галогеналкил, низший алкилтио, низший алкиламино, нитро, гидрокси; и

$R^5$  выбирают из группы, включающей галоген, amino, циано, аминокарбонил, низший алкил, низший алкокси, гидрокси, низший aminoалкил, низший аралкил, низший аралкилокси, низший аралкиламино, низший алкоксикарбонил, низший алкиламино, низший алкилкарбонил, низший аралкенил, низший арилгетероцикл, карбокси, низший циклоалкиламино, низший алкоксикарбониламино, низший алкоксиаралкиламино, низший алкиламиноалкиламино, низший гетероциклиламино, низший гетероциклилалкиламино, низший аралкилгетероциклиламино, низший алкиламинокарбонил, низший алкилкарбонил, низший алкоксиаралкиламино, гидразинил и низший алкилгидразинил, либо  $-NR^{62}R^{63}$ , где  $R^{62}$  - низший алкилкарбонил либо amino, и  $R^{63}$  - низший алкил либо низший фенилалкил; или

его фармацевтически приемлемая соль либо таутомер.

Класс соединений, представляющий специфический интерес, включает те соединения формулы IX, где

$R^1$  выбирают из гидрида, метила, этила, гидроксиэтила и пропаргила;

$R^2$  выбирают из группы, включающей метил, этил, пропил, фенил, трифторметил, гидроксиэтил, метоксикарбонилэтил, этоксикарбонилэтил, N-метиламино, N,N-диметиламино, N-этиламино, N,N-диэтиламино, N-пропиламино, N-фениламино, аминметил, aminoэтил, aminoэтиламино, aminoпропиламино, пропаргиламино, бензиламино, диметиламинопропиламино, морфолинилпропиламино, морфолинилэтиламино, пиперидинил, пиперазинил, имидазол, морфолинил, пиридинил, карбоксиметиламино, метоксиэтиламино, (1,1-диметил)этилкарбонил, (1,1-диметил)этилкарбониламинопропиламино, (1,1-диметил)этилкарбониламиноэтиламино, пиперазинилкарбонил, 1,1-диметилэтилпиперазинилкарбонил; где фенильная, пиперидинильная, пиперазинильная, имидазолильная, морфолинильная и пиридинильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, кето, метила, этила, трифторметила, бензила, метокси, метоксикарбонила, этоксикарбонила и (1,1-диметил)этоксикарбонила;

$R^4$  - фенил, факультативно замещенный одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из метилтио, фтора, хлора, брома, метила, этила, метокси, этокси, фенокси, бензилокси, трифторметила, нитро, диметиламино и гидрокси; и

$R^5$  выбирают из группы, включающей фтор, хлор, бром, метил, фторфенилэтил, фторфенилэтенил, фторфенилпиразолил, циано, метоксикарбонил, аминокарбонил, ацетил, гидрокси, карбокси, метокси, метиламино, диметила-

мино, 2-метилбутиламино, этиламино, диметиламиноэтиламино, гидроксипропиламино, гидроксиэтиламино, имидазолиламино, морфолинилэтиламино, (1-этил-2-гидрокси)этиламино, пиперидиниламино, пиридинилметиламино, фенилметилпиперидиниламино, аминметил, циклопропиламино, amino, гидрокси, метилкарбонил, этоксикарбониламино, метоксифенилметиламино, фенилметиламино, фторфенилметиламино, фторфенилэтиламино, метиламинокарбонил, метилкарбонил, гидразинил и 1-метилгидразинил, либо  $-NR^{62}R^{63}$ , где  $R^{62}$  - метилкарбонил либо amino, и  $R^{63}$  - метил либо бензил; или

его фармацевтически приемлемая соль либо таутомер.

Другой класс соединений, представляющий специфический интерес, включает те соединения формулы IX, где

Z представляет собой атом углерода либо атом азота; и

$R^1$  выбирают из гидрида, низшего алкила, низшего гидроксиалкила и низшего алкинила; и

$R^2$  выбирают из гидрида и низшего алкила; и

$R^4$  выбирают из фенила и бензодиоксиолила; где фенил факультативно замещен одним либо несколькими галогеновыми радикалами; и,  $R^5$  выбирают из гидрида, галогена и алкилгидразинила; или

его фармацевтически приемлемая соль либо таутомер.

Еще один класс соединений, представляющий специфический интерес, включает те соединения формулы IX, где

Z представляет собой атом углерода; и  $R^1$  выбирают из гидрида, метила, гидроксиэтила, пропаргила; и

$R^2$  - гидрид; и  $R^4$  выбирают из фенила и бензодиоксиолила; где фенил факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, которые независимо выбирают из хлора, фтора и брома; и

$R^5$  выбирают из гидрида, фтора и 1-метилгидразинила; или его фармацевтически приемлемая соль либо таутомер.

Предпочтительный класс соединений, представляющий специфический интерес, включает те соединения формулы IX, где

Z представляет собой атом углерода; и  $R^1$  выбирают из гидрида и метила; и  $R^2$  - гидрид; и

$R^4$  выбирают из фенила, который факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, которые независимо выбирают из хлора, фтора и брома; и

$R^5$  выбирают из гидрида и фтора; или его фармацевтически приемлемая соль либо таутомер.

Упомянутый термин «гидрид» обозначает одиночный атом водорода (H). Этот гидридный радикал может присоединяться, например, к

атому кислорода с образованием гидроксильного радикала либо два гидридных радикала могут присоединяться к атому углерода с образованием метиленового ( $-CH_2-$ ) радикала. В случае использования, самостоятельно либо в составе других терминов, таких, например, как "галогеналкил", "алкилсульфонил", "алкоксиалкил" и "гидроксиалкил", "цианоалкил" и "меркаптоалкил", упомянутый термин "алкил" обозначает неразветвленные либо разветвленные радикалы, имеющие от одного до приблизительно двадцати атомов углерода либо, в предпочтительном варианте - от одного до приблизительно двенадцати атомов углерода. Более предпочтительными радикалами являются "низшие алкильные" радикалы, имеющие от одного до приблизительно десяти атомов углерода. Наиболее предпочтительными являются низшие алкильные радикалы, имеющие от одного до приблизительно шести атомов углерода. Примерами таких радикалов являются метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, изобутил, вторбутил, трет-бутил, пентил, изоамил, гексил и т.п. Упомянутый термин "алкенил" обозначает неразветвленные либо разветвленные радикалы, имеющие, как минимум, одну двойную углерод-углеродную связь в числе от двух до приблизительно двадцати атомов углерода или же, в предпочтительном варианте, от двух до приблизительно двенадцати атомов углерода. Более предпочтительными алкенильными радикалами являются "низшие алкенильные" радикалы, имеющие от двух до приблизительно шести атомов углерода. Примерами алкенильных радикалов являются этенил, аллил, пропенил, бутенил и 4-метилбутенил. Упомянутые термины "алкенил" и "низший алкенил" обозначают радикалы, имеющие "цис" и "транс" ориентации, либо, в соответствии с альтернативным вариантом, "E" и "Z" ориентации. Упомянутый термин "алкинил" обозначает неразветвленные либо разветвленные радикалы, имеющие, как минимум, одну тройную углерод-углеродную связь в числе от двух до приблизительно двадцати атомов углерода или же, в предпочтительном варианте, от двух до приблизительно двенадцати атомов углерода. Более предпочтительными алкинильными радикалами являются "низшие алкинильные" радикалы, имеющие от двух до приблизительно шести атомов углерода. Примерами алкинильных радикалов являются пропаргил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутин, 2-бутенил и 1-пентинил. Упомянутый термин "циклоалкил" обозначает насыщенные карбоциклические радикалы, имеющие от трех до приблизительно двенадцати атомов углерода. Более предпочтительными циклоалкильными радикалами являются "низшие циклоалкильные" радикалы, имеющие от трех до приблизительно восьми атомов углерода. Примерами таких радикалов являются циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Упомяну-

тый термин "циклоалкилалкилен" обозначает алкильные радикалы, замещенные циклоалкильным радикалом. Более предпочтительными циклоалкилалкиленовыми радикалами являются "низшие циклоалкилалкиленовые" радикалы, которые обозначают низшие алкильные радикалы, замещенные низшим циклоалкильным радикалом в соответствии с ранее приведенным определением. Примерами таких радикалов являются циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил и циклогексилметил. Упомянутый термин "циклоалкенил" обозначает частично ненасыщенные карбоциклические радикалы, имеющие от трех до двенадцати атомов углерода. Циклоалкенильные радикалы, представляющие собой частично ненасыщенные карбоциклические радикалы, включающие две двойные связи (которые могут быть либо могут не быть сопряженными), могут называться "циклоалкилдиенил". Более предпочтительными циклоалкенильными радикалами являются "низшие циклоалкенильные" радикалы, имеющие от четырех до приблизительно восьми атомов углерода. Примерами таких радикалов являются циклобутенил, циклопентенил и циклогексенил. Упомянутый термин "галоген" обозначает галогены, например, фтор, хлор, бром либо иод. Упомянутый термин "галогеналкил" обозначает радикалы, у которых любой либо несколько атомов алкилуглерода замещены галогеном в соответствии с ранее приведенным определением. Этим термином, в частности, обозначаются моногалогеналкильные, дигалогеналкильные и полигалогеналкильные радикалы.

Моногалогеналкильный радикал, в качестве одного из примеров, может иметь в своем составе атом иода, брома, хлора либо фтора. Дигалогеналкильные и полигалогеналкильные радикалы могут иметь два или несколько одинаковых атомов галогена либо комбинацию различных галогеновых радикалов. Упомянутый термин "низший галогеналкил" означает радикалы, имеющие от одного до шести атомов углерода. К примерам галогеналкильных радикалов относятся фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил. Упомянутый термин "гидроксиалкил" обозначает неразветвленные либо разветвленные алкильные радикалы, имеющие от одного до приблизительно десяти атомов углерода, любой из которых может быть замещен одним либо несколькими гидроксильными радикалами. Более предпочтительными гидроксиалкильными радикалами являются "низшие гидроксиалкильные" радикалы, имеющие от одного до шести атомов углерода и один либо несколько гидроксильных радикалов. К примерам таких радикалов относятся гидроксиметил, гидроксизтил, гидрокси-

пропил, гидроксипропил и гидроксигексил. Упомянутые термины "алкокси" и "алкилокси" обозначают неразветвленные либо разветвленные кислородсодержащие радикалы, каждый из которых имеет алкильные составляющие, включающие от одного до приблизительно десяти атомов углерода. Более предпочтительными алкоксильными радикалами являются "низшие алкоксильные" радикалы, имеющие от одного до шести атомов углерода. Примерами таких радикалов являются метокси, этокси, пропокси, бутокси и трет-бутокси. Упомянутый термин "алкоксиалкил" обозначает алкильные радикалы, имеющие один либо несколько алкоксильных радикалов, связанных с упомянутым алкильным радикалом с образованием моноалкоксиалкильных и диалкоксиалкильных радикалов. Упомянутые "алкоксильные" радикалы могут дополнительно замещаться одним либо несколькими атомами галогена, например, фтора, хлора либо брома, с образованием галогеналкоксильных радикалов. Упомянутый термин "арил", самостоятельно либо в сочетании, обозначает карбоциклическую ароматическую систему, включающую одно, два либо три кольца, причем упомянутые кольца могут соединяться подвесным способом либо сливаться. Упомянутый термин "арил" обозначает ароматические радикалы, например, фенил, нафтил, тетрагидронафтил, индан и дифенил. Арильные составляющие могут также замещаться в положениях замещения одним либо несколькими заместителями, независимо выбираемыми из группы, в состав которой входят галоген, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероцикл, алкилтио, арилтио, алкилтиоалкилен, арилтиоалкилен, алкилсульфинил, алкилсульфинилалкилен, арилсульфонилалкилен, алкилсульфонил, алкилсульфонилалкилен, арилсульфонилалкилен, алкокси, арилокси, аралкокси, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, ариламинокарбонил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, галогеналкил, амина, циано, нитро, алкиламино, ариламино, алкиламиноалкилен, ариламиноалкилен, аминалкиламино, гидроксильный, алкоксиалкил, карбоксиалкил, алкоксикарбонилалкил, аминокарбонилалкилен, ацил, карбокси и аралкоксикарбонил. Упомянутый термин "гетероцикл" обозначает насыщенные, частично ненасыщенные и ненасыщенные содержащие гетероатом кольцеобразные радикалы, которые могут также называться "гетероцикл", "гетероциклоалкенил" и "гетероарил", соответственно, где упомянутые гетероатомы могут выбираться из группы, включающей азот, серу и кислород. К примерам насыщенных гетероциклических радикалов относятся насыщенная 3-6-членная гетероциклическая группа, включающая от 1 атома до 4 атомов азота (например, пирролидинил, имидазолидинил, пиперидино, пиперазинил и т.п.); насыщенная 3-6-членная гетероциклическая группа, включающая от 1 атома до 2 ато-

мов кислорода и от 1 атома до 3 атомов азота (например, морфолинил и т.п.); насыщенная 3-6-членная гетероциклическая группа, включающая от 1 атома до 2 атомов серы и от 1 атома до 3 атомов азота (например, тиазолидинил и т.п.). Примерами частично ненасыщенных гетероциклических радикалов являются дигидротиофен, дигидропирин, дигидрофуран и дигидротиазол. Гетероциклические радикалы могут включать пятивалентный азот, например, в радикалах тетразолия и пиридиния. Упомянутый термин "гетероарил" обозначает ненасыщенные гетероциклические радикалы. Примерами гетероарильных радикалов являются ненасыщенная 3-6-членная гетероциклическая группа, включающая от 1 атома до 4 атомов азота, например, пирролил, пирролинил, имидазолил, пиразолил, пиридил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил, триазолил (например, 4Н-1,2,4-триазолил, 1Н-1,2,3-триазолил, 2Н-1,2,3-триазолил и т.п.), тетразолил (например, 1Н-тетразолил, 2Н-тетразолил и т.п.) и т.п.; ненасыщенная гетероциклическая группа с конденсированными ароматическими кольцами, включающая от 1 атома до 5 атомов азота, например, индолил, изоиндолил, индолизинил, бензимидазолил, хинолил, изохинолил, индазолил, бензотриазолил, тетразолопиридазинил (например, тетразоло[1,5-b]пиридазинил и т.п.) и т.п.; ненасыщенная 3-6-членная гетероциклическая группа, включающая атом кислорода, например, пиранил, фурил и т.п.;

ненасыщенная 3-6-членная гетероциклическая группа, включающая атом серы, например, тиенил и т.п.; ненасыщенная 3-6-членная гетероциклическая группа, включающая от 1 атома до 2 атомов кислорода и от 1 атома до 3 атомов азота, например, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил (например, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил и т.п.) и т.п.; ненасыщенная гетероциклическая группа с конденсированными ароматическими кольцами, включающая от 1 атома до 2 атомов кислорода и от 1 атома до 3 атомов азота (например, бензоксазолил, бензоксадиазолил и т.п.);

ненасыщенная 3-6-членная гетероциклическая группа, включающая от 1 атома до 2 атомов серы и от 1 атома до 3 атомов азота, например, тиазолил, тиадиазолил (например, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил и т.п.) и т.п.; ненасыщенная гетероциклическая группа с конденсированными ароматическими кольцами, включающая от 1 атома до 2 атомов серы и от 1 атома до 3 атомов азота (например, бензотиазолил, бензотиадиазолил и т.п.) и т.п. Упомянутый термин "гетероцикл" также обозначает радикалы, где гетероциклические радикалы слиты с арильными либо циклоалкильными радикалами. Примерами таких слитых бициклических радикалов являются бензофуран, бензотиофен и т.п. Упомянутая

"гетероциклическая группа" может иметь от 1 до 3 заместителей, например, алкил, гидроксил, галоген, алкокси, оксо, amino, алкилтио и алкиламино. Упомянутый термин "гетероциклический алкилен" обозначает гетероциклические замещенные алкильные радикалы. Более предпочтительными гетероциклическими радикалами являются "низшие гетероциклические" радикалы, имеющие от одного до шести атомов углерода и гетероциклические радикалы. Упомянутый термин "алкилтио" означает радикалы, включающие неразветвленный либо разветвленный алкильный радикал, в состав которого входит от одного до приблизительно десяти атомов углерода, связанных с двухвалентным атомом серы. Более предпочтительными алкилтиорадикалами являются "низшие алкилтио" радикалы, включающие алкильные радикалы, в состав которых входит от одного до шести атомов углерода. Примерами таких низших алкилтиорадикалов являются метилтио, этилтио, пропилтио, бутилтио и гексилтио. Упомянутый термин "алкилтиоалкилен" обозначает радикалы, включающие алкилтиорадикал, связанный через двухвалентный атом серы с алкильным радикалом, в состав которого входит от одного до приблизительно десяти атомов углерода. Более предпочтительными алкилтиоалкиленовыми радикалами являются "низшие алкилтиоалкиленовые" радикалы, включающие алкильные радикалы, в состав которых входит от одного до шести атомов углерода. Примерами таких низших алкилтиоалкиленовых радикалов является метилтиометил. Упомянутый термин "алкилсульфинил" обозначает радикалы, включающие неразветвленный либо разветвленный алкильный радикал, в состав которого входит от одного до приблизительно десяти атомов углерода, связанный с двухвалентным  $-S(=O)-$  радикалом. Более предпочтительными алкилсульфинильными радикалами являются "низшие алкилсульфинильные" радикалы, включающие алкильные радикалы, в состав которых входит от одного до шести атомов углерода. Примерами таких низших алкилсульфинильных радикалов являются метилсульфинил, этилсульфинил, бутилсульфинил и гексилсульфинил. Упомянутый термин "сульфонил", используемый самостоятельно либо связанный с другими терминами, например, "алкилсульфонил", "галогенсульфонил", обозначает двухвалентный радикал  $-SO_2-$ . Упомянутый термин "алкилсульфонил" обозначает алкильные радикалы, связанные с сульфониальным радикалом, где алкил соответствует ранее приведенному определению. Более предпочтительными алкилсульфонильными радикалами являются "низшие алкилсульфонильные" радикалы, имеющие от одного до шести атомов углерода. Примерами таких низших алкилсульфонильных радикалов являются метилсульфонил, этилсульфонил и пропилсульфонил. Упомянутые "алкилсульфонильные" радикалы мо-

гут дополнительно замещаться одним либо несколькими атомами галогена, например, фтора, хлора либо брома, с образованием галогеналкилсульфонильных радикалов. Упомянутый термин "галогенсульфонил" обозначает галогеновые радикалы, связанные с сульфониальным радикалом. Примерами таких галогенсульфонильных радикалов являются хлорсульфонил и бромсульфонил. Упомянутые термины "сульфамил", "аминсульфонил" и "сульфонамидил" обозначают  $NH_2O_2S-$ . Упомянутый термин "ацил" обозначает радикал, получаемый из остатка после удаления гидроксила из органической кислоты. Примерами таких ацильных радикалов являются алканойльные и ариольные радикалы. Примерами таких алканойльных радикалов являются формил, ацетил, пропионил, бутирил, изобутирил, валерил, изовалерил, пивалоил, гексаноил и радикалы, полученные из янтарной, гликолевой, глюконовой, молочной, яблочной, винной, лимонной, аскорбиновой, глюконовой, малеиновой, fumarовой, пировиноградной, миндальной, пантотеновой,  $\beta$ -оксимасляной, галактаровой и галактуронозой кислот. Упомянутый термин "карбонил", употребляемый самостоятельно либо с другими терминами, например, "алкоксикарбонил", обозначает  $-(C=O)-$ . Упомянутый термин "карбокси" либо "карбоксил", употребляемый самостоятельно либо с другими терминами, например, "карбоксиалкил", обозначает  $-CO_2H$ . Упомянутый термин "карбоксиалкил" обозначает алкильные радикалы, замещенные карбоксильным радикалом. Более предпочтительным термином является "низший карбоксиалкил", который обозначает низшие алкильные радикалы, соответствующие приведенному ранее определению, и которые могут дополнительно замещаться на упомянутом алкильном радикале галогеном. Примерами таких низших карбоксиалкильных радикалов являются карбоксиметил, карбоксиэтил и карбоксипропил. Упомянутый термин "алкоксикарбонил" обозначает радикал, включающий алкоксильный радикал, соответствующий приведенному ранее определению, связанный через атом кислорода с карбонильным радикалом. Более предпочтительными являются "низшие алкоксикарбонильные" радикалы с алкильными составляющими, имеющими от одного до шести атомов углерода. Примерами таких низших алкоксикарбонильных (эфирных) радикалов являются замещенные либо незамещенные метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, бутоксикарбонил и гексилоксикарбонил. Упомянутый термин "алкоксикарбонилалкил" обозначает алкильные радикалы, замещенные алкоксикарбонильным радикалом в соответствии с ранее приведенным определением. Более предпочтительными являются "низшие алкоксикарбонилалкильные" радикалы с алкильными составляющими, имеющими от одного до шести атомов углерода. Примерами

таких низших алкоксикарбонилалкильных радикалов являются замещенные либо незамещенные метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, метоксикарбонилэтил и этоксикарбонилэтил. Упомянутый термин "алкилкарбонил" включает радикалы, имеющие алкильные, гидроксилалкильные радикалы, соответствующие ранее приведенному определению, соединенные с карбонильным радикалом. Примерами таких радикалов являются замещенные либо незамещенные метилкарбонил, этилкарбонил, пропилкарбонил, бутилкарбонил, пентилкарбонил, гидроксиметилкарбонил, гидроксиэтилкарбонил. Упомянутый термин "аралкил" обозначает арилзамещенные алкильные радикалы, например, бензил, дифенилметил, трифенилметил, фенилэтил и дифенилэтил. Упомянутый арил в упомянутом аралкиле может быть дополнительно замещен одним либо несколькими заместителями, выбираемыми независимо из группы, включающей галоген, алкил, алкокси, галогеналкил, галогеналкокси, amino и нитро. Упомянутые термины бензил и фенилметил являются взаимозаменяемыми. Упомянутый термин "гетероциклизалкилен" обозначает насыщенные и частично ненасыщенные гетероциклизамещенные алкильные радикалы (которые могут называться, соответственно, гетероциклоалкилалкилен и гетероциклоалкенилалкилен), например, пирролидинилметил, и гетероарилзамещенные алкильные радикалы (которые также могут называться гетероарилалкилен), например, пиридилметил, хинолилметил, тиенилметил, фурилэтил и хинолилэтил. Упомянутый гетероарил в упомянутом гетероаралкиле может быть дополнительно замещен галогеном, алкилом, алкокси, галогеналкилом и галогеналкокси. Упомянутый термин "арилокси" обозначает арильные радикалы, соединенные через атом кислорода с другими радикалами. Упомянутый термин "аралкокси" обозначает аралкильные радикалы, соединенные через атом кислорода с другими радикалами. Упомянутый термин "аминоалкил" обозначает алкильные радикалы, замещенные аминогруппами. Более предпочтительными являются "низшие аминоалкильные" радикалы. Примерами таких радикалов являются аминометил, аминоэтил и т.п. Упомянутый термин "алкиламино" обозначает аминогруппы, замещенные одним либо двумя алкильными радикалами. Предпочтительными являются "низшие алкиламино" радикалы, имеющие алкильные составляющие, включающие от одного до шести атомов углерода. Подходящими низшими алкиламино могут быть монозамещенные N-алкиламино либо дизамещенные N,N-алкиламино, например, N-метиламино, N-этиламино, N,N-диметиламино, N,N-диэтиламино или т.п. Упомянутый термин "ариламино" обозначает аминогруппы, замещенные одним либо двумя арильными радикалами, например, N-фениламино. Упомянутые "ариламино" радика-

лы могут быть дополнительно замещены на участке арильного кольца упомянутого радикала. Упомянутый термин "аминокарбонил" обозначает амидную группу формулы  $-C(=O)NH_2$ . Упомянутый термин "алкиламинокарбонил" обозначает аминокарбонильную группу, замещенную одним либо двумя алкильными радикалами на атоме аминного азота. Предпочтительными являются "N-алкиламинокарбонильный" и "N,N-диалкиламинокарбонильный" радикалы. Более предпочтительными являются "низший N-алкиламинокарбонильный" и "низший N,N-диалкиламинокарбонильный" радикалы с низшими алкильными составляющими, соответствующими приведенному ранее определению. Упомянутый термин "алкилкарбониламино" обозначает аминогруппы, замещенные одним алкилкарбонильным радикалом. Более предпочтительными алкилкарбониламинорадикалами являются "низшие алкилкарбониламино", имеющие низшие алкилкарбонильные радикалы, соответствующие приведенному ранее определению, связанные с аминорадикалами. Упомянутый термин "алкиламиноалкилен" обозначает радикалы, имеющие один либо несколько алкильных радикалов, связанных с аминоалкильным радикалом.

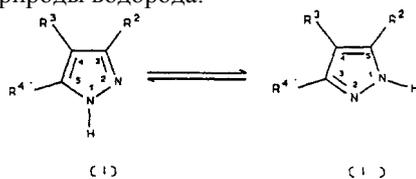
Упомянутые "углеводородные" составляющие, описание которых приведено, представляют собой органические соединения либо радикалы, состоящие, исключительно, из элементов углерода и водорода. В число этих составляющих входят алкильные, алкенильные, алкинильные и арильные составляющие. К их числу относятся также алкильные, алкенильные, алкинильные и арильные составляющие, замещенные другими алифатическими либо циклическими углеводородными группами, например, алкарил, алкенарил и алкинарил. В предпочтительном варианте эти составляющие включают от 1 до 20 атомов углерода.

Упомянутые гетерозамещенные углеводородные составляющие, описание которые приведено, представляют собой углеводородные составляющие, замещенные как минимум одним атомом, кроме углерода, включающие составляющие, в которых атом углеродной цепи замещен гетероатомом, например атомом азота, кислорода, серы либо галогена. К числу этих заместителей относятся низший алкокси, например метокси, этокси, бутокси; галоген, например хлор либо фтор; эфиры; ацетали; кетали; эфиры; гетероциклизал, например фурил либо тиенил; алканокси; гидроксид; защищенные гидроксиды; ацил; ацилокси; нитро; циано; amino и амидо.

Дополнительные термины, использованные для описания заместителей пиразольного кольца, конкретное определение которых в данном описании не приведено, определяются таким же образом, как приведено в качестве иллюстрации в представленных ранее определени-

ях. Подобно тому, как указывалось ранее, более предпочтительными заместителями являются заместители, включающие "низшие" радикалы. При отсутствии иных отличающихся определенных упомянутый термин "низший", используемый в настоящем описании, означает, что каждый алкильный радикал заместителя пиразольного кольца, включающего один либо несколько алкильных радикалов, имеет от одного до приблизительно шести атомов углерода; каждый алкенильный радикал заместителя пиразольного кольца, включающего один либо несколько алкенильных радикалов, имеет от двух до приблизительно шести атомов углерода; каждый алкинильный радикал заместителя пиразольного кольца, включающего один либо несколько алкинильных радикалов, имеет от двух до приблизительно шести атомов углерода; каждый циклоалкильный либо циклоалкенильный радикал заместителя пиразольного кольца, включающего один либо несколько циклоалкильных и/или циклоалкенильных радикалов, представляет собой 3-8-членный кольцевой циклоалкильный либо циклоалкенильный радикал, соответственно; каждый арильный радикал заместителя пиразольного кольца, включающего один либо несколько арильных радикалов, представляет собой моноциклический арильный радикал; и каждый гетероциклический радикал заместителя пиразольного кольца, включающего один либо несколько гетероциклических радикалов, представляет собой 4-8-членный кольцевой гетероцикл.

Настоящее изобретение включает таутомерные формы соединений формул I и IX. Как показано далее, упомянутые пиразолы формулы I и I' являются магнитно и структурно эквивалентными по причине прототропной таутомерной природы водорода:



Настоящее изобретение включает также соединения формул I, IX, X и XI, имеющие один либо несколько асимметричных атомов углерода. Специалистам в данной области известно, что пиразолы, соответствующие настоящему изобретению и имеющие асимметричные атомы углерода, могут существовать в диастереоизомерной, рацемической либо оптически активной формах. Все упомянутые формы предусматриваются объемом настоящего изобретения. В частности, настоящее изобретение включает энантиомеры, диастереоизомеры, рацематы и иные их смеси.

Настоящее изобретение включает фармацевтическую композицию для лечения расстройства, опосредованного TNF, расстройства, опосредованного p38 киназой, воспаления

и/либо артрита, в состав которой входит терапевтически эффективное количество соединения формулы I либо его терапевтически приемлемая соль или таутомер, в сочетании с как минимум одним фармацевтически приемлемым носителем, адъювантом либо разбавителем.

Настоящим изобретением дополнительно предусматриваются замещенные пиразолы, которые непосредственно связываются с сайтом связывания АТФ p38 киназы. Не придерживаясь определенных теоретических положений, заявители предполагают, что упомянутые замещенные пиразолы взаимодействуют с p38 киназой, как указывается далее. При приближении упомянутого заместителя в 3 положении пиразольного кольца к сайту связывания АТФ p38 киназы, вокруг упомянутого заместителя в 3 положении сайта связывания p38 киназы образуется гидрофобное углубление. Как полагают, упомянутое гидрофобное углубление образуется вследствие связывания упомянутого заместителя с определенной пептидной последовательностью упомянутого фермента. Предполагают, в частности, что он связывается с боковыми цепями Lys<sub>52</sub>, Glu<sub>69</sub>, Leu<sub>73</sub>, Ile<sub>82</sub>, Leu<sub>84</sub>, Leu<sub>101</sub> и метильной группой боковой цепи Thr<sub>103</sub> p38 киназы на сайте связывания АТФ (где цифровая схема соответствует цифровой схеме, традиционно используемой для ERK-2). В случае, если заместителем в 3 положении является арил либо гетероарил, упомянутый арил либо гетероарил может подвергаться дополнительному замещению. Предполагают, что подобные заместители кольца могут способствовать предотвращению гидроксирования либо дополнительных метаболических превращений упомянутого кольца.

Заместитель в 4 положении упомянутого пиразольного кольца частично напоминает адениновое кольцо АТФ, хотя он может подвергаться дополнительным превращениям. В предпочтительном варианте он представляет собой плоскостной заместитель, завершающийся соответствующей функциональной группой-акцептором водородной связи. Предполагают, что упомянутая функциональная группа-акцептор водородной связи соединяется с N-H основой Met<sub>106</sub> остатка, в то время как один конец этого заместителя соприкасается с объемным растворителем.

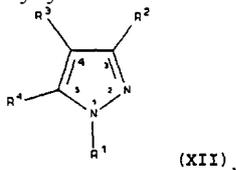
Замещение в 5 положении пиразольного кольца хорошо переносится и может обеспечивать дополнительную активность и избирательность. Предполагают, что такие заместители вытягиваются в направлении объемного растворителя, и что соответствующая полярная функциональная группа, находящаяся на его конце, может взаимодействовать с боковой цепью Asp<sub>109</sub>, следствием чего является повышенная активность и избирательность.

Подобным же образом замещение на атоме азота в 1 либо 2 положении пиразольного кольца хорошо переносится и может обеспечивать

повышенную активность. Предполагают, что водородный заместитель, присоединенный к одному из атомов азота кольца, связывается через атом водорода с Asp<sub>165</sub>. В предпочтительном варианте атом азота во 2 положении имеет двойную связь с атомом углерода в 3 положении пиразола, в то время как атом азота в 1 положении пиразола доступен для замещения водородом либо другими заместителями.

Заместитель 5 положения и заместитель 1- либо 2 положения пиразола может выбираться таким образом, чтобы улучшить физические характеристики, в частности, растворимость в воде и доставку лекарственного препарата упомянутым замещенным пиразолом. В предпочтительном варианте, однако, каждый из этих заместителей имеет молекулярную массу меньше приблизительно 360 атомных единиц массы. В более предпочтительном варианте каждый из этих заместителей имеет молекулярную массу меньше приблизительно 250 атомных единиц массы. В еще более предпочтительном варианте общая молекулярная масса этих заместителей составляет менее приблизительно 360 атомных единиц массы.

Класс замещенных пиразолов, представляющий особый интерес, включает соединения, имеющие формулу:



где R<sup>1</sup> - гидрокарбил, гетерозамещенный гидрокарбиловый либо гетероциклиловый радикал, имеющий молекулярную массу менее приблизительно 360 атомных единиц массы; и

R<sup>2</sup> - гидрокарбил, гетерозамещенный гидрокарбиловый либо гетероциклиловый радикал, который связывается с р38 киназой на упомянутом сайте связывания АТФ р38 киназы; и

R<sup>3</sup> - гидрокарбил, гетерозамещенный гидрокарбиловый либо гетероциклиловый радикал, имеющий функциональную группу-акцептор водородной связи; и

R<sup>4</sup> - гидрокарбил, гетерозамещенный гидрокарбиловый либо гетероциклиловый радикал, имеющий молекулярную массу менее приблизительно 360 атомных единиц массы;

при условии, что R<sup>3</sup> не является 2-пиридином в том случае, когда R<sup>4</sup> -фенильное кольцо, включающее 2-гидрокси заместителя, и когда R<sup>1</sup> - гидрид; и дополнительно при условии, что R<sup>2</sup> выбирают из арила, гетероциклила, незамещенного циклоалкила и циклоалкенила в том случае, когда R<sup>4</sup> - гидрид; и

дополнительно при условии, что R<sup>4</sup> не является метилсульфонилфенилом;

либо его фармацевтически приемлемая соль или таутомер.

Класс замещенных пиразолов, представляющий особый интерес, включает соединения формулы XI, где

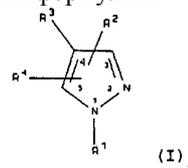
R<sup>1</sup> - гидрокарбил, гетерозамещенный гидрокарбиловый либо гетероциклиловый радикал, имеющий молекулярную массу менее приблизительно 360 атомных единиц массы; и

R<sup>2</sup> - гидрокарбил, гетерозамещенный гидрокарбиловый либо гетероциклиловый радикал, где упомянутый радикал связывается с боковыми цепями Lys<sub>52</sub>, Glu<sub>69</sub>, Leu<sub>73</sub>, Pe<sub>82</sub>, Leu<sub>84</sub>, Leu<sub>101</sub> и Thr<sub>103</sub> на упомянутом сайте связывания АТФ р38 киназы, причем упомянутый радикал, по сути, размещается в гидрофобной полости, образующейся в процессе упомянутого связывания р38 киназой на сайте связывания АТФ; и

R<sup>3</sup> - гидрокарбил, гетерозамещенный гидрокарбиловый либо гетероциклиловый радикал, имеющий функциональную группу-акцептор водородной связи, которой она связана с N-H группой основной цепи Met<sub>106</sub> р38 киназы; и

R<sup>4</sup> - гидрокарбил, гетерозамещенный гидрокарбиловый либо гетероциклиловый радикал, имеющий молекулярную массу менее приблизительно 360 атомных единиц массы.

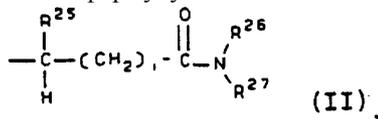
Настоящее изобретение включает также терапевтический способ лечения расстройства, опосредованного TNF, расстройства, опосредованного р38 киназой, воспаления и/либо артрита у субъекта, причем упомянутый способ включает воздействие субъекта, имеющего либо восприимчивого к таким расстройствам либо состоянию, терапевтически эффективным количеством соединения формулы I



где R<sup>1</sup> выбирают из группы, включающей гидрид, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, гетероциклил, циклоалкилалкилен, циклоалкенилалкилен, гетероциклилалкилен, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, гидроксипалкил, гидроксипалкенил, гидроксипалкинил, аралкил, аралкенил, аралкинил, арилгетероциклил, карбокси, карбоксиалкил, алкоксиалкил, алкениоксиалкил, алкиноксиалкил, арилоксиалкил, гетероциклилоксиалкил, алкоксиалкокси, меркаптоалкил, алкилтиоалкилен, алкенилтиоалкилен, алкилтиоалкенилен, амино, аминоалкил, алкиламин, алкениламино, алкиниламино, ариламино, гетероциклиламино, алкилсульфинил, алкенилсульфинил, алкинилсульфинил, арилсульфинил, гетероциклилсульфинил, алкилсульфонил, алкенилсульфонил, алкинилсульфонил, арилсульфонил, гетероциклилсульфонил, алкиламиноалкилен, алкилсульфонилалкилен, ацил, ацилоксикарбонил, алкоксикарбонилалкилен, арилоксикарбонилалкилен, гетероциклилоксикарбонилалкилен, алкокси-

карбониларилен, арилоксикарбониларилен, гетероциклоксикарбониларилен, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен, гетероциклокарбонилалкилен, алкилкарбониларилен, арилкарбониларилен, гетероциклокарбониларилен, алкилкарбонилоксиалкилен, арилкарбонилоксиалкилен, гетероциклокарбонилоксиалкилен, алкилкарбонилоксиарилен, арилкарбонилоксиарилен, и гетероциклокарбонилоксиарилен; или

$R^1$  имеет формулу



где  $i$  - целое число от 0 до 9;

$R^{25}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аралкил, гетероциклоалкил, алкоксиалкилен, арилоксиалкилен, аминоалкил, алкиламиноалкил, ариламиноалкил, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен и гетероциклокарбониламиноалкилен; и

$R^{26}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкилалкилен, аралкил, алкоксикарбонилалкилен и алкиламиноалкил; и

$R^{27}$  выбирают из группы, включающей алкил, циклоалкил, алкинил, арил, гетероциклоалкил, аралкил, циклоалкилалкилен, циклоалкенилалкилен, циклоалкиларилен, циклоалкилциклоалкил, гетероциклоалкилен, алкиларилен, алкиларалкил, аралкиларилен, алкилгетероциклоалкилен, алкилгетероциклоалкиларилен, аралкилгетероциклоалкилен, алкоксиарилен, алкоксиаралкил, алкоксигетероциклоалкилен, алкоксиалкоксиарилен, арилоксиарилен, аралкоксиарилен, алкоксигетероциклоалкиларилен, арилоксиалкоксиарилен, алкоксикарбонилалкилен, алкоксикарбонилгетероциклоалкиларилен, алкоксикарбонилгетероциклокарбонилалкилен, аминоалкил, алкиламиноалкилен, ариламинокарбонилалкилен, алкоксиариламинокарбонилалкилен, аминокарбонилалкилен, ариламинокарбонилалкилен, алкиламинокарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен, алкоксикарбониларилен, арилоксикарбониларилен, алкиларилоксикарбониларилен, арилкарбониларилен, алкиларилкарбониларилен, алкоксикарбонилгетероциклоалкиларилен, алкоксикарбонилалкоксиарилен, гетероциклокарбонилалкиларилен, алкилтиоалкилен, циклоалкилтиоалкилен, алкилтиоарилен, аралкилтиоарилен, гетероциклоалкиларилен, арилсульфониламиноалкилен, алкилсульфониларилен, алкиламиносульфониларилен; где упомянутые алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкиларилен, алкилгетероциклоалкиларилен, алкоксиарилен, арилоксиарилен, ариламинокарбонилалкилен, арилоксикарбониларилен, арилкарбониларилен, алкилтиоарилен, гетероциклоалкиларилен и алкилсульфониларилен факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо

выбранными из алкила, галогена, галогеналкила, алкокси, кето, amino, нитро и циано групп; либо

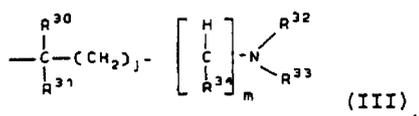
$R^{27}$  -  $-CHR^{28}R^{29}$ , где  $R^{28}$  - алкоксикарбонил, а  $R^{29}$  выбирают из группы, включающей аралкил, аралкоксиалкилен, гетероциклоалкиларилен, алкилгетероциклоалкиларилен, алкоксикарбонилалкиларилен, алкилтиоалкиларилен и аралкилтиоалкиларилен; где упомянутые аралкильная и гетероциклоалкильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из алкила и нитро; либо

$R^{26}$  и  $R^{27}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкилен, где упомянутый гетероциклоалкилен факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей алкил, арил, гетероциклоалкиларилен, алкилгетероциклоалкиларилен, арилоксиалкиларилен, алкоксиарилен, алкиларилоксиалкиларилен, алкилкарбонил, алкоксикарбонил, аралкоксикарбонил, алкиламино и алкоксикарбониламино;

где упомянутые арил, гетероциклоалкиларилен и арилоксиалкиленовые радикалы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из галогена, алкила и алкокси; и

$R^2$  выбирают из группы, включающей гидрид, галоген, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероциклоалкиларилен, галогеналкиларилен, гидроксикарбонил, аралкиларилен, алкилгетероциклоалкиларилен, алкиламино, алкениламино, алкиниламино, ариламино, гетероциклоалкилариленамино, гетероциклоалкилариленамино, ариламино, аминоарил, аминоалкиламино, ариламиноалкиларилен, алкиламиноалкиларилен, ариламиноарилен, алкиламиноарилен, алкиламиноалкиларилен, алкиламиноалкилариленамино, циклоалкиларилен, алкиламиноалкилариленамино, алкилтио, арилтио, гетероциклоалкилариленамино, алкилтио, гетероциклоалкилариленамино, карбокси, карбоксиалкиларилен, карбоксициклоалкиларилен, карбоксициклоалкенил, карбоксиалкилариленамино, алкоксикарбонил, гетероциклокарбонил, алкоксикарбонилалкиларилен, алкоксикарбонилгетероциклокарбонил, алкоксикарбонилгетероциклокарбонилалкиларилен, алкоксикарбонилгетероциклокарбонилалкилариленамино, алкоксикарбониламиноалкилариленамино и гетероциклокарбонилсульфонил; где арильная, гетероциклоалкилариленамино, гетероциклоалкилариленамино, циклоалкилариленамино и циклоалкенилариленамино группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, кето, amino, алкиларилен, алкениларилен, алкиниларилен, арил, гетероциклоалкиларилен, аралкиларилен, гетероциклоалкиларилен, алкиларилкарбонил, алкиларилкарбонилалкиларилен, алкиларилкарбонилалкилариленамино, алкиларилкарбонилалкилариленамино, алкиларилкарбонилалкилариленамино и гетероциклокарбонилсульфонил; либо

$R^2$  имеет формулу



где  $j$  - целое число от 0 до 8; и

$m$  - 0 или 1; и

$\text{R}^{30}$  и  $\text{R}^{31}$  независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, гетероцикл, аралкил, гетероциклилалкилен, аминоалкил, алкиламиноалкил, аминокарбонилалкил, алкоксиалкил и алкилкарбонилалкоксиалкил; и

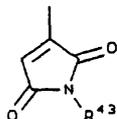
$\text{R}^{32}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аралкил, гетероциклилалкил, алкоксиалкилен, арилоксиалкилен, аминоалкил, алкиламиноалкил, ариламиноалкил, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен и гетероциклилкарбонилалкилен;

$\text{R}^{33}$  выбирают из водорода, алкила,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{35}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{35}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{36}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$  и  $-\text{SO}_2\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$ , где  $\text{R}^{35}$ ,  $\text{R}^{36}$ ,  $\text{R}^{37}$ ,  $\text{R}^{38}$ ,  $\text{R}^{39}$  и  $\text{R}^{40}$  независимо выбирают из углеводорода, гетерозамещенного углеводорода и гетероциклила; и

$\text{R}^{34}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил и ариламинокарбонил; либо  $\text{R}^2$  -  $-\text{CR}^{41}\text{R}^{42}$ , где  $\text{R}^{41}$  - арил,

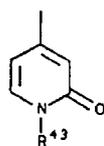
$\text{R}^{42}$  - гидроксид; и

$\text{R}^3$  выбирают из группы, включающей пиридинил, пиримидинил, хинолинил, пуринил,



(IV)

и



(V)

где  $\text{R}^{43}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аминоалкил, алкоксиалкил, алкенилалкил и арилоксиалкил; и

где  $\text{R}^3$  пиридинильная, пиримидинильная, хинолинильная и пуринильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, алкил, аралкил, аралкенил, арилгетероцикл, карбокси, карбоксиалкил, алкокси, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, аралкокси, гетероциклилалкокси, amino, алкиламино, алкениламино, алкиниламино, циклоалкиламино, циклоалкени-

ламино, ариламино, гетероциклиламино, аминокарбонил, циано, гидроксид, гидроксидалкил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, гетероциклилоксикарбонил, алкоксикарбониламино, алкоксиаралкиламино, аминосульфидил, аминосульфидил, алкиламиноалкиламино, гидроксидалкиламино, аралкиламино, гетероциклилалкиламино, аралкилгетероциклиламино, нитро, алкиламинокарбонил, алкилкарбониламино, галогенсульфонил, аминоалкил, галогеналкил, алкилкарбонил, гидразинил, алкилгидразинил, арилгидразинил либо  $-\text{NR}^{44}\text{R}^{45}$ , где  $\text{R}^{44}$  - алкилкарбонил либо amino,  $\text{R}^{45}$  - алкил либо аралкил; и

$\text{R}^4$  выбирают из гидрида, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила и гетероциклила, где  $\text{R}^4$  факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероцикл, алкилтио, арилтио, алкилтиоалкилен, арилтиоалкилен, алкилсульфинил, алкилсульфинилалкилен, арилсульфинилалкилен, алкилсульфонил, алкилсульфонилалкилен, арилсульфонилалкилен, алкокси, арилокси, аралкокси, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, ариламинокарбонил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, галогеналкил, amino, циано, нитро, алкиламино, ариламино, алкиламиноалкилен, ариламиноалкилен, аминоалкиламино и гидроксид;

при условии, что  $\text{R}^3$  не является 2-пиридинилом в том случае, когда  $\text{R}^4$  - фенильное кольцо, включающее 2-гидроксид заместителя, и когда  $\text{R}^1$  - гидрид; и дополнительно при условии, что  $\text{R}^2$  выбирают из арила, гетероциклила, незамещенного циклоалкила и циклоалкенила в том случае, когда  $\text{R}^4$  - гидрид; и дополнительно при условии, что  $\text{R}^4$  не является метилсульфонилфенилом; либо

его фармацевтически приемлемая соль или таутомер.

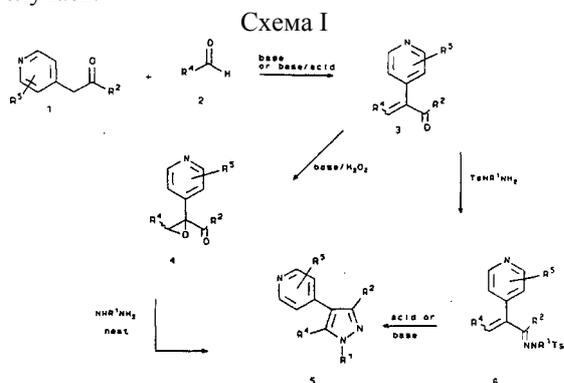
В упомянутое семейство соединений формулы I включены также их фармацевтически приемлемые соли. Упомянутый термин «фармацевтически приемлемые соли» обозначает соли, традиционно используемые для получения солей щелочных металлов и комплексные соли свободных кислот или свободных оснований. Природа упомянутой соли не является критической, при условии, что она является фармацевтически приемлемой. Соответствующие фармацевтически приемлемые соли соединений формулы I, получаемые добавлением кислоты, могут быть получены из неорганической либо из органической кислоты. Примерами таких неорганических кислот являются хлористо-водородная, бромисто-водородная, иодисто-водородная, азотная, угольная, серная и фосфорная кислота. Соответствующие органические кислоты могут выбираться из числа органических кислот алифатического, циклоалифатического, ароматического, арилифатического, гетероцик-

лического, карбонового и сульфонового классов, примерами которых являются муравьиная, уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, глюконовая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, глюкуроновая, малеиновая, фумаровая, пировиноградная, аспарагиновая, глутаминовая, бензойная, антралиловая, метилсульфонильная, стеариновая, салициловая, р-оксибензойная, фенилуксусная, миндальная, эмбоновая (памовая), метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, пантотеновая, толуолсульфоновая,

2-оксиэтансульфоновая, сульфаниловая, циклогексиламиносульфоновая, альгиновая,  $\beta$ -оксимасляная, галактаровая и галактуроновая кислоты. К числу соответствующих фармацевтически приемлемых солей соединений формулы I, получаемых добавлением основания, относятся соли металлов и органические соли. Более предпочтительными солями металлов являются, однако ими не ограничиваются, соответствующие соли щелочных металлов (группа Ia), соли щелочноземельных металлов (группа IIa) и других физиологически приемлемых металлов. Такие соли могут быть получены из алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия и цинка. Предпочтительные органические соли могут быть получены из третичных аминов и четвертичных солей аммония, включая, частично, трометамин, диэтиламин, N,N-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтанолламин, этилендиамин, меглумин (N-метилглукамин) и прокаин. Все эти соли могут быть получены традиционными способами из соответствующего соединения формул I-III посредством реагирования, например, соответствующей кислоты либо основания с соединением формул I-III.

#### Общие методы синтеза

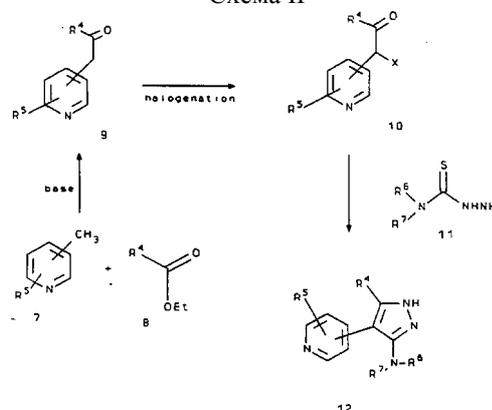
Соединения, соответствующие настоящему изобретению, могут быть получены в соответствии с процедурами, представленными на приведенных далее схемах I-XVIII, где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и Ar<sup>1</sup> соответствуют приведенным ранее определениям для соединений формул I, IX, X и XI, за исключением особо оговоренных случаев.



base or base/acid - основание либо основание/кислота;  
base - основание;  
heat - нагревание;  
acid or base - кислота либо основание.

На схеме I представлены два пути синтеза пиразола 5. Посредством конденсации пиридилметилкетона 1 с альдегидом 2 в присутствии основания, например, пиперидина, в растворителе, например, толуоле либо бензоле, в присутствии либо при отсутствии уксусной кислоты при температуре перегонки, получают  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенный кетон 3. Согласно пути реакции 1, кетон 3 вначале превращают в эпоксидное соединение 4, например, посредством обработки раствором пероксида водорода при комнатной температуре, в присутствии основания, например, гидроксида натрия. Посредством обработки эпоксидного соединения 4 гидразином в этаноле либо ином подходящем растворителе при температуре, доходящей до температуры перегонки, получают пиразол 5. Согласно пути реакции 2, кетон 3 конденсируют непосредственно с тозилгидразидом в присутствии кислоты, например, уксусной кислоты, при температуре перегонки, с получением пиразола 5. Согласно альтернативному варианту, может быть выделен промежуточный продукт, тозилгидразон 6. Превращение упомянутого продукта в пиразол 5 осуществляют посредством обработки основанием, например, гидроксидом калия, в подходящем растворителе, например, этиленгликоле, при температуре, изменяющейся в пределах от 25°C до 150°C.

#### Схема II

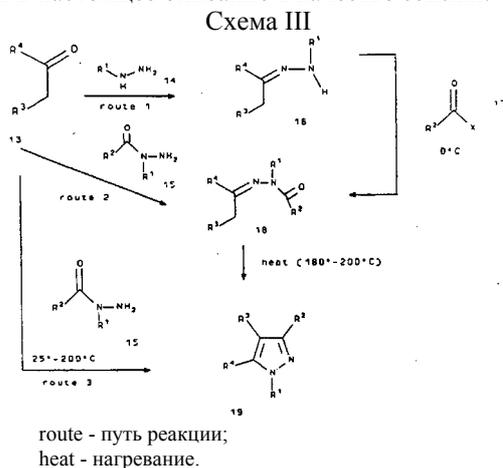


base - основание;  
halogenation - галогенирование.

На схеме II представлен синтез пиразола 12, соответствующего настоящему изобретению. Посредством обработки производного 7 пиридина эфиром 8 в присутствии основания, например, бис(триметилсилил)амида натрия, в подходящем растворителе, например, тетрагидрофуране, получают кетон 9. В результате обработки кетона 9 либо галогенводородной соли кетона 9 галогенирующим агентом, например, бромом, N-бромсукцинимидом либо N-хлорсукцинимидом, в подходящих растворителях, например, уксусной кислоте, метилхлориде, метаноле либо их смесях, получают  $\alpha$ -галогенированный кетон 10 (где X - галоген). Примерами подходящих галогенводородных солей являются хлористо-водородная и бром-

сто-водородная соли. Вследствие реакции галогенкетона 10 с тиосемикарбазидом 11 (где  $R^6$  и  $R^7$  могут относиться к группе, включающей гидрид, низший алкил, фенил, гетероцикл и т.п., либо  $R^6$  и  $R^7$  образуют гетероциклическое кольцо, факультативно включающее дополнительный гетероатом) получают пиразол 12. Примерами подходящих растворителей для этой реакции являются этанол и диметилформамид. Упомянутая реакция может осуществляться в присутствии либо при отсутствии основания либо кислоты при температуре, изменяющейся в пределах от комнатной до  $100^\circ\text{C}$ .

Коммерчески недоступные тиосемикарбазиды могут быть без труда получены специалистом в данной области следующим образом. Вначале необходимо осуществить реакцию соответствующего амина с дисульфидом углерода в присутствии основания, затем произвести обработку полученного продукта с помощью алкилирующего агента, например, метилиодида. Вследствие обработки полученного алкилдитиокарбамата гидразином будет получен необходимый тиосемикарбазид. Дополнительное описание упомянутых химических реакций приведено в работе Е. Либера (E. Lieber) и Р. К. Орловски (R.C. Orłowski), *J. Org. Chem.*, том 22, стр. 88 (1957). Альтернативный подход заключается в добавлении гидразина к соответствующим образом замещенным тиоцианатам, как описано Й. Номото (Y. Nomoto) и другими, *Chem. Pharm. Bull.*, том 39, стр. 86 (1991). Упомянутые публикации Либера и Номото включены в настоящее описание в качестве ссылки.



На схеме III показан синтез пиразола 19 в более общем виде тремя путями. Согласно пути реакции 1, кетон 13 конденсируют с гидразином 14 с получением замещенного гидразида 16, который в последующем реагирует с галогенацилом либо ангидридом 17 при низкой температуре с получением ацилгидразона 18. При нагревании при температуре до  $200^\circ\text{C}$  упомянутый ацилгидразон 18 превращается в пиразол 19. Согласно пути реакции 2, ацилгидразон 18 получают непосредственно путем реагирования

кетона 13 с ацилгидразидом 15, полученным посредством реагирования гидразина с эфиром карбоновой кислоты, при комнатной температуре. Путем последующего нагревания ацилгидразона 18, как указывалось перед тем, получают пиразол 19. Согласно пути реакции 3, кетон 13 обрабатывают ацилгидразидом 15 при соответствующей температуре, изменяющейся в пределах от комнатной до приблизительно  $200^\circ\text{C}$ , с непосредственным получением пиразола 19. Согласно альтернативному варианту, упомянутая конденсация может осуществляться в кислотном растворителе, например, уксусной кислоте, либо в растворителе, содержащем уксусную кислоту.

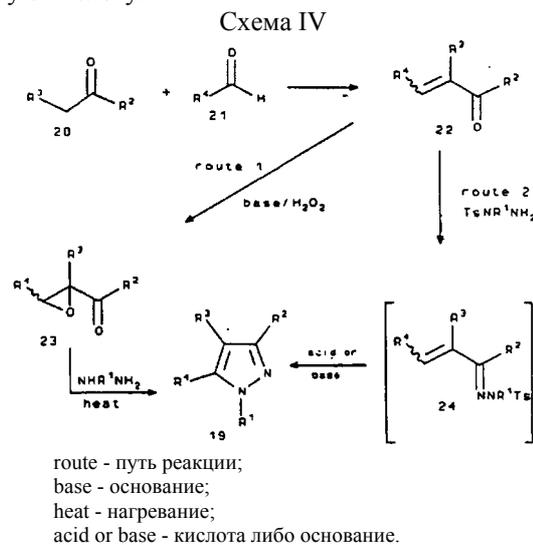
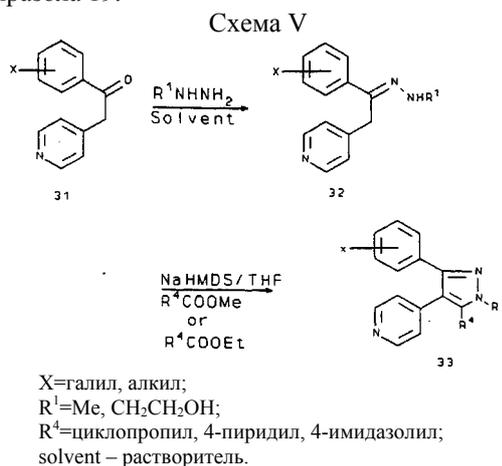


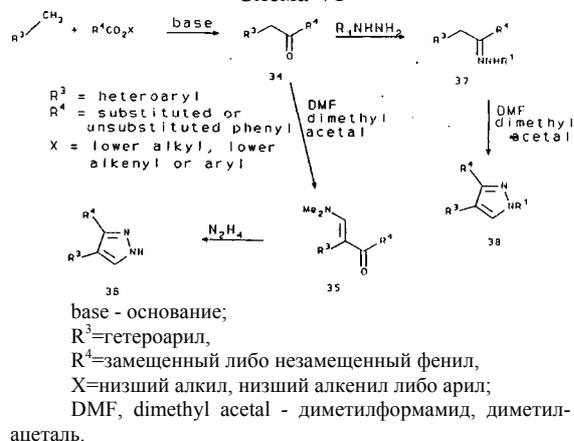
Схема синтеза IV описывает получение пиразола 19.



На схеме V представлен двухэтапный синтез 3-замещенных 4-пиридил-5-арилпиразолов 33, соответствующих настоящему изобретению, посредством циклизации дианионов гидразона с карбоксилатами. На этапе 1, в результате реакции замещенных пиридилметилкетонов 31 (полученных, например, как будет описано позднее на схеме IX) с гидразинами в присутствии растворителей, например этанола, получают кетогидразоны 32. Примерами подходящих гидрази-

нов являются, однако ими не ограничиваются, фенилгидразин и *p*-метоксифенилгидразин. На этапе 2, упомянутые гидразоны 32 обрабатывают двумя эквивалентами основания, например, бис(триметилсилил)амида натрия, в соответствующем растворителе, например, тетрагидрофуране, с получением дианионов. Эта реакция может осуществляться при температуре приблизительно 0°C либо ниже. В последующем, на этом же этапе, упомянутые дианионы конденсируют с эфирами, например, метилизоникотинатом, метилциклопропанкарбоксилатом, с получением необходимых пиразолов 33. В некоторых случаях, для получения целевого пиразола, может возникнуть необходимость обработки упомянутого продукта этого этапа с помощью осушителя, например, минеральной кислоты.

Схема VI



На схеме VI показан альтернативный способ синтеза пиразолов, незамещенных в 5 положении кольца. В соответствии с этим способом гетероарилметилкетон 34 синтезируют посредством первоначальной обработки гетероарилметана сильным основанием, например, гексаметилдисилазидом лития либо диизопропиламидом лития. Примерами подходящих гетероарилметанов являются 4-метилпиридин, 4-метилпиримидин, 2,4-диметилпиридин, 2-хлор-4-метилпиримидин, 2-хлор-4-метилпиридин и 2-фтор-4-метилпиридин. В последующем полученные в результате упомянутой обработки разновидности гетероарилметиллития реагируют с замещенным бензоатным эфиром с образованием кетона 34. Примерами подходящих бензоатных эфиров являются *p*-фторбензоат метила и этила и *p*-хлорбензоат метила и этила. Кетон 34 превращают в упомянутое аминотилеиновое производное 35 путем реагирования с аминотиленирующим агентом, например диметилформамиддиметилацеталем либо трет-бутоксис(диметиламино)метаном. Кетон 35 превращают в пиразол 36 посредством обработки гидразином.

Модификация упомянутого пути синтеза обеспечивает возможность региоселективного синтеза пиразола 38, в состав которого, в положении 1 кольца, входит замещенный азот.

Кетон 34 вначале, посредством реагирования с соответствующим замещенным гидразином, превращают в гидразон 37. Примерами соответствующих гидразинов являются *N*-метилгидразин и *N*-(2-гидроксиэтил)гидразин. В результате реакции гидразона 37 с аминотиленирующим агентом получают пиразол 38. Примерами подходящих аминотиленирующих агентов являются диметилформамиддиметилацеталь и трет-бутоксис(диметиламино)метан.

В случаях, когда  $R^3$  заместитель пиразолов 36 и 38 несет отщепляемую группу, например, вытесняемый галоген, в результате последующей обработки амином получают аминозамещенное гетероароматическое производное. Примерами таких аминов являются бензиламин, циклопропиламин и аммиак. Упомянутая отщепляемая группа может также замещаться другими нуклеофилами, например, меркаптидами и алкоксидами. Примерами замещаемых  $R^3$  групп являются, однако, ими не ограничиваются, 2-хлорпиридинил и 2-бромпиридинильная группы.

Схема VII

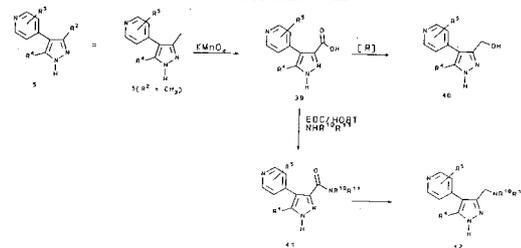


Схема VII описывает получение производных пиразола 5 (полученных в соответствии со схемой I) в случае, когда  $R^2 = \text{CH}_3$ . Посредством окисления пиразола 5 получают карбоновую кислоту 39, которая в последующем восстанавливается до гидроксиметилового соединения 40 либо соединяется с амином  $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$  (где  $\text{R}^{10}$  и  $\text{R}^{11}$  независимо выбирают, например, из группы, включающей водород, алкил и арил, либо, вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-8-членное кольцо, которое может включать один либо несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, включающей кислород, азот либо серу) с образованием амида 41 с последующим восстановлением с получением аминопроизводного 42.

Схема VIII

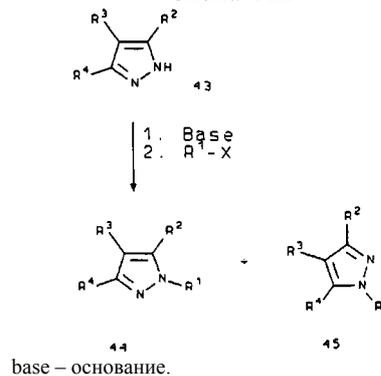
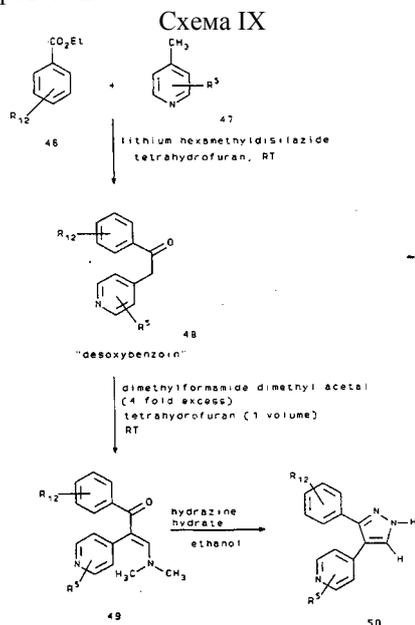


Схема VIII иллюстрирует синтез пиразолов 44 и 45 из пиразола 43. Алкилирование атомов азота кольца пиразола 43 может осуществляться посредством традиционных методов. Посредством обработки пиразола 43 с помощью соответствующего основания (например, гидрида натрия), с последующей обработкой алкилгалогенидом (например,  $\text{CH}_3\text{I}$ ), получают смесь изомеров 44 и 45.



lithium hexamethyldisilazide, tetrahydrofuran, RT - гексаметилдисилазид лития, тетрагидрофуран, комнатная температура;

"desoxybenzoin" - "деоксibenзоин";

dimethylformamide dimethyl acetal (4 fold excess), tetrahydrofuran (1 volume), RT - диметилформамиддиметилацеталь (4-кратный избыток), тетрагидрофуран (1 объем), комнатная температура;

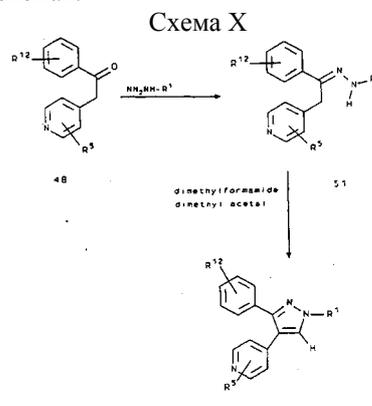
hydrazine hydrate - гидрат гидразина;

ethanol - этанол.

Схема IX иллюстрирует синтез 3-арил-4-пиридил-пиразолов, соответствующих настоящему изобретению. Бензоат 46 реагирует с пиридином 47 в присутствии сильного основания, например, гексаметилдисилазида щелочного металла (в предпочтительном варианте, гексаметилдисилазида натрия либо гексаметилдисилазида лития) в соответствующем растворителе, например, тетрагидрофуране, с получением деоксibenзоина 48. После этого деоксibenзоин 48 превращают в кетон 49 посредством обработки избытком диметилформамиддиметилацетала. Далее кетон 49 реагирует с гидратом гидразина в соответствующем растворителе, например, этаноле, с получением пиразола 50. На схеме IX,  $\text{R}^{12}$  представляет один либо несколько радикалов, независимо выбираемых из числа факультативных заместителей, ранее определенных для  $\text{R}^4$ . В предпочтительном варианте,  $\text{R}^{12}$  - водород, алкил, галоген, трифторметил, метокси либо циано, или представляет собой метилendioкси.

3-Арил-4-пиримидинилпиразолы, соответствующие настоящему изобретению, могут

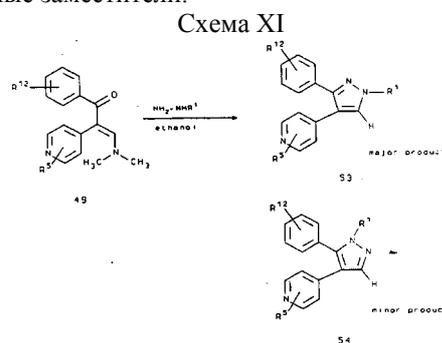
быть синтезированы согласно схеме IX посредством замещения пиридина 47 соответствующим пиримидином. Подобным же образом схемы X-XVII могут быть использованы для синтеза 3-арил-4-пиримидинилпиразилов, соответствующих упомянутым 3-арил-4-пиримидинилпиразолам, показанным на упомянутых схемах.



dimethylformamide dimethyl acetal - диметилформамиддиметилацеталь.

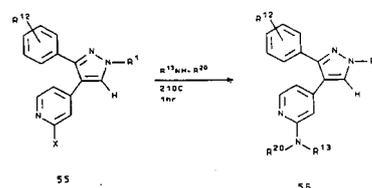
Схема X иллюстрирует один из вариантов схемы IX, который может быть использован для синтеза 3-арил-4-пиридилпиразолов, которые, в последующем, замещаются на атоме азота в положении 1 упомянутого пиразолового кольца. Если деоксibenзоин 48 (полученный в соответствии со схемой IX) вместо этого вначале превращают в гидразон 51 посредством обработки гидразином, после чего полученный гидразон 51 обрабатывают диметилформамиддиметилацеталем, полученным в результате продукта в этом случае оказывается пиразол 52.

Схемы XI-XVIII иллюстрируют дополнительные модификации, которым может подвергаться схема IX, для синтеза других 3-арил-4-пиридилпиразолов, имеющих альтернативные заместители.



ethanol - этанол;  
major product - основной продукт;  
minor product - второстепенный продукт.

СХЕМА XII



На схеме XII X представляет собой хлор, фтор либо бром;  $R^{13}$ , - например, водород, алкил, фенил, аралкил, гетероарилалкил, амино либо алкиламино; и  $R^{20}$ , - например, водород либо алкил.

Схема XIII

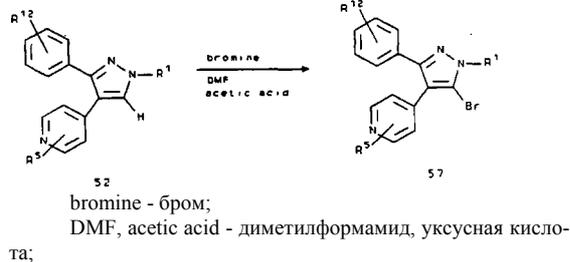


Схема XIV

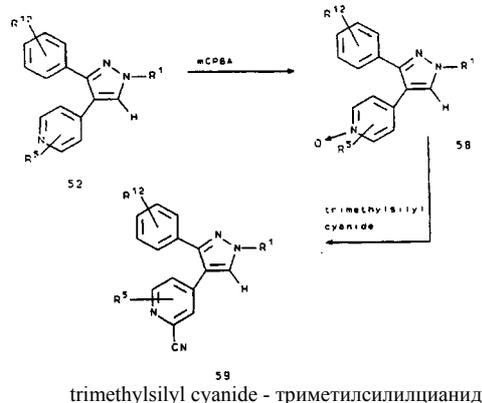
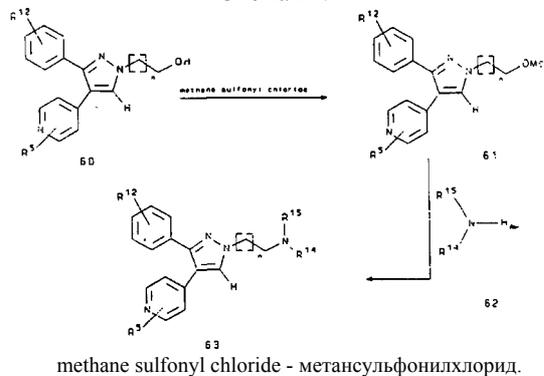
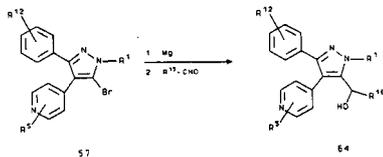


Схема XV



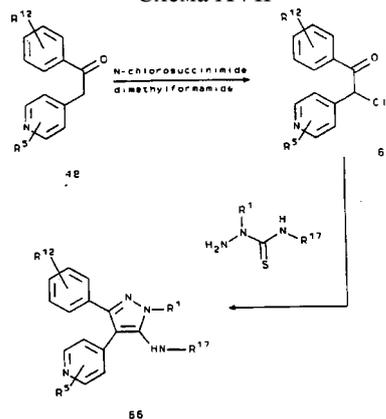
На схеме XV n - 1, 2, 3, 4 или 5;  $R^{14}$  и  $R^{15}$  независимо выбирают из группы, включающей, например, водород, алкил либо арил, или вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-7-членное кольцо, которое может включать один либо несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, включающей кислород, азот либо серу.

Схема XVI



На схеме XVI  $R^{16}$  выбирают, например, из группы, включающей водород, алкил и фенил.

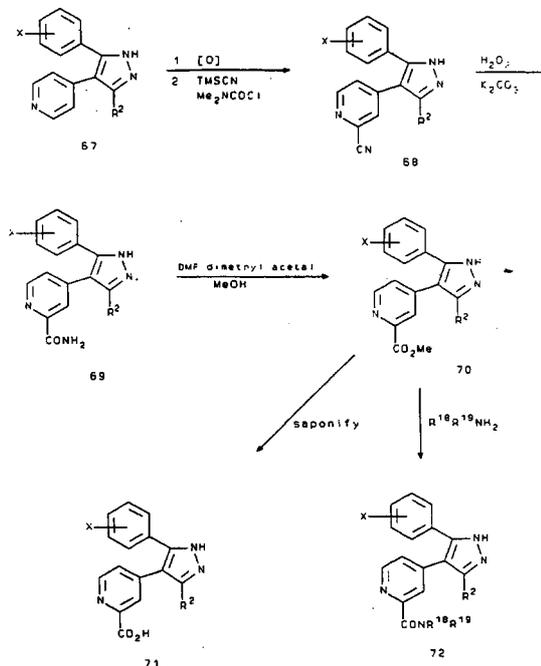
Схема XVII



N-chlorosuccinimide - N-хлорсукцинимид;  
dimethylformamide - диметилформамид.

На схеме XVII  $R^{17}$  выбирают, например, из группы, включающей алкил, фенилалкил и гетероциклиалкил.

Схема XVIII



DMF dimethyl acetal - диметилформамиддиметилацеталь;  
saponify - омылить.

Соединения, в которых 2-положение пиридинового кольца замещается карбоксильной группой либо карбоксильным производным, могут синтезироваться по методу, представленному на схеме XVIII. Исходный пиридилпиразол 67 превращают в 2-цианопроизводное 68 посредством превращения его вначале в N-оксид пиридина в результате реакции с окислителем, например, m-хлорпероксибензойной кислотой. Посредством обработки упомянутого N-оксида пиридина вначале триметилсилилцианидом, потом диметилкарбамоилхлоридом, получают соединение 2-циано 68. Соединение 68 превращают в карбоксамид 69 посредством реакции с пероксидом водорода в присутствии соответствующего основания. Примерами соот-

ветствующих оснований являются карбонат калия и бикарбонат калия. Карбоксамид 69 превращают в метиловый эфир 70 посредством реакции с диметилформамиддиметилацеталем в метаноле. Полученный эфир 70 превращают в карбоновую кислоту 71 посредством омыления. Типичные условия омыления включают реакцию с основанием, например, гидроксидом натрия либо гидроксидом калия, в подходящем растворителе, например, этаноле либо этаноле и воде, либо метаноле и воде и т.п. Эфир 70 также превращают в замещенный амид 72 посредством обработки необходимым амином, например, метиламином, при соответствующей температуре. Температура может колебаться от комнатной до 180°C. На Схеме XVIII R<sup>18</sup> и R<sup>19</sup> независимо выбирают, например, из группы, включающей водород, алкил и арил, или вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-8-членное кольцо, которое может включать один либо несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, включающей кислород, азот либо серу.

Приведенные далее примеры включают подробное описание методов получения соединений формул I, IX, X и XI. Подробное описание входит в объем изобретения и служит пояснением вышеописанных общих методов синтеза, которые составляют часть настоящего изобретения. Упомянутое подробное описание представлено исключительно с иллюстративной целью и не предназначено для ограничения объема настоящего изобретения. Все части представлены в массовых частях, температура выражена в градусах Цельсия, при отсутствии иных указаний. ЯМР-спектры всех соединений соответствовали предполагаемой структуре. В некоторых случаях предполагаемая структура экспериментально подтверждалась ядерным эффектом Оверхаузера (NOE).

Используются следующие сокращения:

HCl – хлористо-водородная кислота;  
 MgSO<sub>4</sub> - сульфат магния;  
 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> - сульфат натрия;  
 NaIO<sub>4</sub> - периодат натрия;  
 NaHSO<sub>3</sub> - бисульфит натрия;  
 NaOH - гидроксид натрия;  
 KOH - гидроксид калия;  
 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> - пентоксид фосфора;  
 Me - метил;  
 Et - этил;  
 MeOH - метанол;  
 EtOH - этанол;  
 HOAc (либо AcOH) - уксусная кислота;  
 EtOAc - этилацетат;  
 H<sub>2</sub>O - вода;  
 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - пероксид водорода;  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - метилхлорид;  
 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> - карбонат калия;  
 KMnO<sub>4</sub> - перманганат калия;  
 NaHMDS - гексаметилдисилазид натрия;  
 DMF - диметилформамид;

EDC - 1-(3-диметиламинопропил)3-этилкарбодиимида гидрохлорид;

HOBT - 1-гидроксibenзотриазол;

mCPBA - 3-хлорпероксибензойная кислота;

Ts - тозил;

TMSCN - триметилсилилцианид;

Me<sub>2</sub>NCOCI - N,N-диметилкарбамоилхлорид

SEM-Cl - 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид

h - часы;

hr - часы;

min - минуты;

THF - тетрагидрофуран;

TLC - тонкослойная хроматография;

DSC - дифференциальная сканирующая калориметрия;

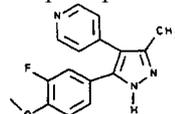
b.p. - точка кипения;

m.p. - точка плавления;

eq - эквивалент;

RT - комнатная температура;

Пример A-1



4-[5-(3-Фтор-4-метоксифенил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил]пиридин.

Этап 1. Получение 4-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-пиридил-3-бутен-2-она.

Раствор 4-пиридилацетона (1,0 г, 7,4 ммоль), 3-фтор-р-анисового альдегида (1,25 г, 8,1 ммоль) и пиперидина (0,13 г, 1,5 ммоль) в толуоле (50 мл) нагревали в колбе с обратным холодильником до температуры перегонки. Через 18 ч упомянутую реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт (3,0 г) очищали хроматографированием на колонках (силикагель, смесь (65:35) этилацетата/гексана) с получением 4-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-пиридил-3-бутен-2-она в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (1,60 г, 80%).

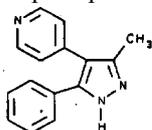
Этап 2. Получение 4-[5-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил]пиридина.

К раствору 3-пиридил-4-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-бутен-2-она (этап 1) (0,99 г, 3,65 ммоль) в уксусной кислоте (25 мл) добавляли р-толуолсульфонилгидразид (0,68 г, 3,65 ммоль). Полученный реакционный раствор нагревали в колбе с обратным холодильником до температуры перегонки в течение 6 ч. Уксусную кислоту из упомянутого реакционного раствора удаляли путем дистилляции. Полученный остаток разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 мл), промывали H<sub>2</sub>O (2x100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт (1,5 г) очищали хроматографированием (силикагель, этилацетат) с получением 4-[5-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-метил-1H-пиразол-4-

ил]пиридина в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (213 мг, 20,7%).

Аналитически вычислено для  $C_{16}H_{14}N_3OF \cdot 0,1H_2O$ : С 67,41; Н 5,02; N 14,74. Установлено: С 67,37; Н 4,88; N 14,35.

#### Пример А-2



4-(3-Метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин.

Этап 1. Получение пиридилацетона.

4-Пиридилацетон был получен по методу Ипполито (Ippolito) и других, патент США № 4,681,944.

Этап 2. Получение 4-фенил-3-(4-пиридил)-3-бутен-2-она.

Используя процедуру примера А-1, этап 1, 4-пиридилацетон (этап 1) (1 г, 7,4 ммоль) конденсировали с бензальдегидом (790 мг, 7,4 ммоль) в бензоле (15 мл), содержащем пиперидин (50 мг), при температуре перегонки. Необходимый 4-фенил-3-(4-пиридил)-3-бутен-2-он (1,3 г, 78%) был получен в виде кристаллического твердого вещества: точка плавления 101-103°C.

Аналитически вычислено для  $C_{15}H_{13}NO$  (223,28): С 80,69; Н 5,87; N 6,27. Установлено: С 80,59; Н 5,79; N 6,18.

Этап 3. Получение 4-фенил-3-(4-пиридил)-3,4-эпокси-2-бутанона.

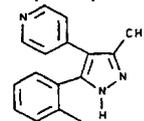
Используя процедуру примера А-1, этап 2, раствор 4-фенил-3-(4-пиридил)-3-бутен-2-она (этап 2) (1,25 г, 5,6 ммоль) в метаноле (20 мл) обрабатывали 30% водным раствором пероксида водорода (1 мл) в присутствии гидроксида натрия (230 мг, 5,7 ммоль). Полученный неочищенный продукт очищали хроматографированием (силикагель, смесь (1:1) этилацетата/гексана) с получением 4-фенил-3-(4-пиридил)-3,4-эпокси-2-бутанона (270 мг, 20%).

Этап 4. Получение 4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридина.

Используя процедуру примера А-1, этап 3, раствор 4-фенил-3-(4-пиридил)-3,4-эпокси-2-бутанона (этап 3) (250 мг, 1 ммоль) в этаноле (15 мл) обрабатывали безводным гидразином (50 мг, 1,5 ммоль) и нагревали в колбе с обратным холодильником при температуре перегонки в течение 4 ч. Полученный неочищенный продукт очищали хроматографированием (силикагель, смесь (1:1) ацетона/гексана) с получением 4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридина (81 мг, 35%) в виде кристаллического твердого вещества: точка плавления 212-214°C.

Аналитически вычислено для  $C_{15}H_{13}N_3$  (235,29): С 76,57; Н 5,57; N 17,86. Установлено: С 76,49; Н 5,42; N 17,39.

#### Пример А-3



4-[5-Метил-3-(2-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Этап 1. Получение 4-(2-метилфенил)-3-(4-пиридил)-3-бутен-2-она.

Раствор 4-пиридилацетона (пример А-5, этап 1) (0,75 г, 5,56 ммоль), о-толуоальдегида (0,73 г, 5,56 ммоль) и пиперидина (100 мг) в толуоле (50 мл) нагревали в колбе с обратным холодильником при температуре перегонки. Воду, полученную в процессе реакции, удаляли с помощью каплеуловителя Дина и Старка. После нагревания в колбе с обратным холодильником при температуре перегонки в течение 5 ч, полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Полученную смесь концентрировали до получения маслянистого остатка оранжевого цвета. Полученный неочищенный кетон очищали хроматографированием с получением 4-(2-метилфенил)-3-(4-пиридил)-3-бутен-2-она.

Аналитически вычислено для  $C_{16}H_{15}NO$  (237,30): С 80,98; Н 6,37; N 5,90. Установлено: С 80,78; Н 5,79; N 5,85.

Этап 2. Получение 4-(2-метилфенил)-3-(4-пиридил)-3,4-эпокси-2-бутанона.

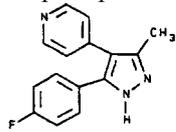
К раствору 4-(2-метилфенил)-3-(4-пиридил)-3-бутен-2-она (этап 1) (1,0 г, 4,2 ммоль) в метиловом спирте (18 мл) добавляли раствор  $H_2O_2$  (30% (мас.) (0,95 г, 8,4 ммоль) и гидроксида натрия (0,18 г, 4,6 ммоль) в воде (4 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 70 ч. После удаления метилового спирта добавляли воду (25 мл) и этилацетат (100 мл) и полученную двухфазную смесь перемешивали в течение 30 мин. Полученные слои разделяли, водный слой промывали этилацетатом (100 мл). Смешанный органический слой сушили с помощью  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением масла. 4-(2-метилфенил)-3-(4-пиридил)-3,4-эпокси-2-бутанон выделяли из масляного остатка путем хроматографирования.

Этап 3. Получение 4-[5-метил-3-(2-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридина.

Раствор 4-(2-метилфенил)-3-(4-пиридил)-3,4-эпокси-2-бутанона (этап 2) (0,11 г, 0,434 ммоль) и гидрата гидразина (0,043 г, 0,868 ммоль) в этиловом спирте (50 мл) нагревали в колбе с обратным холодильником при температуре перегонки в течение 20 ч. Упомянутый растворитель удаляли и полученный остаток очищали хроматографированием с получением 4-[5-метил-3-(2-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридина.

Аналитически вычислено для  $C_{16}H_{15}N_3$  (249,32): С 77,08; Н 6,06; N 16,85. Установлено: С 76,66; Н 5,91; N 16,84.

Пример А-4

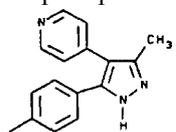


4-[5-Метил-3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Используя метод примера А-3 и заменив о-толуоальдегид р-фторбензальдегидом, получили целевое соединение.

Аналитически вычислено для  $C_{15}H_{12}N_3F+0,1H_2O$  (249,32): С 70,63; Н 4,82; N 16,47. Установлено: С 70,63; Н 4,78; N 16,40.

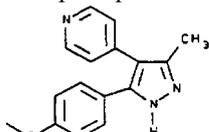
Пример А-5



4-[5-Метил-3-(4-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Используя метод примера А-3 (с одной незначительной модификацией: на этапе 2 получение промежуточного эпоксидного соединения осуществляли при температуре 0-10°C в течение 1 ч и реакционную смесь резко охлаждали посредством распределения между водой, содержащей 2 эквивалента бисульфита натрия, и этилацетатом) и заменив о-толуоальдегид р-фторбензальдегидом, выделили целевой продукт. Аналитически вычислено для  $C_{16}H_{15}N_3$  (249,32): С 77,08; Н 6,06; N 16,85. Установлено: С 76,97; Н 6,09; N 16,90.

Пример А-6

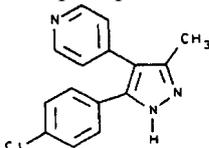


4-[5-Метил-3-[4-(метилтио)фенил]-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Используя метод примера А-5 и заменив р-толуоальдегид 4-(метилтио)бензальдегидом, получили целевой продукт.

Аналитически вычислено для  $C_{16}H_{15}N_3S$  (281,38): С 68,30; Н 5,37; N 14,93. Установлено: С 68,34; Н 5,09; N 14,78.

Пример А-7

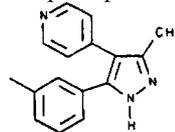


4-[3-(4-Хлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Используя метод Примера А-5 и заменив р-толуоальдегид р-хлорбензальдегидом, получили целевой продукт.

Аналитически вычислено для  $C_{15}H_{12}N_3Cl$  (269,77): С 66,79; Н 4,48; N 15,58. Установлено: С 66,43; Н 4,44; N 15,78.

Пример А-8

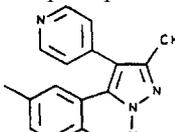


4-[3-Метил-5-(3-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Используя метод примера А-5 и заменив р-толуоальдегид m-толуоальдегидом, получили целевой продукт.

Аналитически вычислено для  $C_{16}H_{15}N_3+0,2H_2O$ : С 75,98; Н 6,14; N 16,61. Установлено: С 76,06; Н 6,05; N 16,38.

Пример А-9

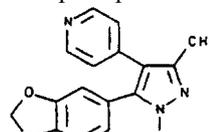


4-[5-(2,5-Диметилфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Используя метод примера А-5 и заменив р-толуоальдегид 2,5-диметилбензальдегидом, получили целевой продукт.

Аналитически вычислено для  $C_{17}H_{17}N_3+0,1H_2O$ : С 77,01; Н 6,54; N 15,58. Установлено: С 76,96; Н 6,81; N 15,51.

Пример А-10



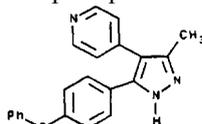
4-[5-(1,3-Бензодиоксол-5-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

4-Пиридилацетон (1,5 г, 12 ммоль), пиперонал (1,6 г, 10,6 ммоль), уксусную кислоту (110мг, 1,8 ммоль) и пиперидин (110мг, 1,3 ммоль) растворяли в толуоле (30 мл) и нагревали в течение 2 ч при температуре перегонки в колбе, оборудованной каплеуловителем Дина и Старка. Упомянутый раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат для осаждения твердого вещества, которое собирали на фильтровальной пластине (1,25 г). Пробу (500 мг) этого твердого вещества нагревали с р-толуолсульфонилгидразидом (348 мг, 1,81 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) при температуре 80°C в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником при температуре перегонки в течение 1 ч. Упомянутую реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель выпаривали. Полученный остаток растворяли в этилацетате, промывали 5% водным раствором карбоната калия и водой. Полученный органический слой сушили ( $MgSO_4$ ), фильтровали и выпаривали с получением твер-

дого вещества желтого цвета. Полученное твердое вещество смешивали с метиленхлоридом с получением 4-[5-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридина, который собирали на фильтровальной пластине (220 мг, 42% выход).

Аналитически вычислено для  $C_{16}H_{13}N_3O_2$ : С 68,81; Н 4,69; N 15,04. Установлено: С 68,02; Н 4,54; N 14,76. Масс-спектрокопия ( $M^+H$ ): 280 (основной пик).

Пример А-11



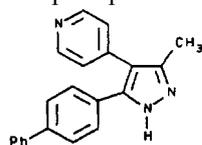
4-[3-Метил-5-(4-феноксифенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

4-Пиридилацетон (1,5 г, 12 ммоль), 4-феноксифенальдегид (92,1 г, 10,6 ммоль), уксусную кислоту (110мг, 1,8 ммоль) и пиперидин (110мг, 1,3 ммоль) растворяли в толуоле (30мл) и нагревали в течение 2 ч при температуре перегонки в колбе, оборудованной каплеуловителем Дина и Старка. Упомянутый раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат для осаждения твердого вещества, которое собирали на фильтровальной пластине. Пробу (223 мг) этого твердого вещества нагревали с *p*-толуолсульфонилгидразидом (348 мг, 1,81 ммоль) в этиленгликоле с гидроксидом калия (77 мг) при температуре 110°C в течение 0,5 ч. Процедура обработки соответствовали примененной в примере А-10. Получили 4-[3-метил-5-(4-феноксифенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин (100 мг, 66% выход).

Аналитически вычислено для  $C_{21}H_{17}N_3O+$   $0,1H_2O$ : С 76,37; Н 5,19; N 12,64.

Масс-спектрокопия ( $M^+H$ ): 328 (основной пик).

Пример А-12

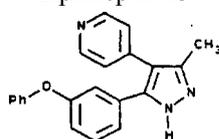


4-[5-[(1,1'-Дифенил)-4-ил]-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Для получения 4-[5-[(1,1'-дифенил)-4-ил]-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридина в виде твердого вещества белого цвета была использована та же процедура, что и для получения препарата примера А-10, с заменой пиперонала 4-формилдифенилом.

Масс-спектрокопия ( $M^+H$ ): 312 (основной пик).

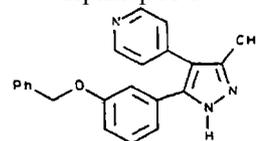
Пример А-13



4-[3-Метил-5-[3-(феноксифенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Для получения 4-[3-метил-5-[3-(феноксифенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридина в виде твердого вещества белого цвета была использована та же процедура, что и для получения препарата примера А-10, с заменой пиперонала 3-феноксифенальдегидом.

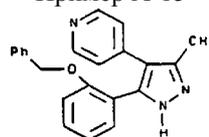
Пример А-14



4-[3-Метил-5-[3-(фенилметокси)фенил]-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Для получения 4-[3-метил-5-[3-(фенилметокси)фенил]-1Н-пиразол-4-ил]пиридина в виде твердого вещества белого цвета была использована та же процедура, что и для получения препарата примера А-10, с заменой пиперонала 3-бензилоксифенальдегидом. Масс-спектрокопия ( $M^+H$ ): 342 (основной пик).

Пример А-15

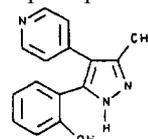


4-[3-Метил-5-[2-(фенилметокси)фенил]-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Для получения 4-[3-метил-5-[2-(фенилметокси)фенил]-1Н-пиразол-4-ил]пиридина была использована та же процедура, что и для получения препарата примера А-10, с заменой пиперонала 2-бензилоксифенальдегидом.

Масс-спектрокопия ( $M^+H$ ): 342 (основной пик).

Пример А-16

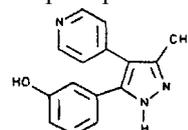


2-[3-метил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-4-ил]фенол.

Для получения 2-[3-метил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-4-ил]фенола была использована та же процедура, что и для получения препарата примера А-10, с заменой пиперонала 2-гидроксифенальдегидом.

Масс-спектрокопия ( $M^+H$ ): 252 (основной пик).

Пример А-17



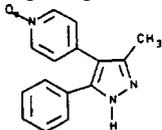
3-[3-Метил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-4-ил]фенол.

Для получения 3-[3-метил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-4-ил]фенола была использована

на та же процедура, что и для получения препарата примера А-10, с заменой пиперонала 3-гидроксibenзальдегидом.

Масс-спектрокопия ( $M^+H$ ): 252 (основной пик).

Пример А-18

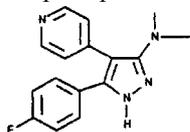


1-Гидрокси-4-[3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил]пиридиний.

К раствору 4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридина (пример А-2) (2,06 г, 8,76 ммоль) в смеси  $CH_2Cl_2$  (10 мл) и MeOH (20 мл) добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (57~86%) (2,65 г, 8,76 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, резко охлаждали раствором  $K_2CO_3$  (25%, 15 мл) и концентрировали. Полученный остаток распределяли между EtOAc (2,0 л) и  $H_2O$  (500 мл). Полученный органический слой отделяли, промывали  $H_2O$  (500 мл), сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 1-гидрокси-4-[3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил]пиридиния (1,12 г, 54,5%).

Масс-спектрокопия ( $M^+H$ ): 252 (основной пик).

Пример А-19



5-(4-Фторфенил)-N,N-диметил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин.

Этап 1. Получение 1-фтор-4-(4-пиридил-ацетил)бензола.

К раствору бис(триметилсилил)амида натрия (200 мл, 1,0М в тетрагидрофуране) при температуре 0°C добавляли раствор 4-пиколина (18,6 г, 0,20 моль) в сухом тетрагидрофуране (200 мл) в течение 30 мин. Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре 0-10°C в течение следующих 30 мин, после чего добавляли к раствору этил 4-фторбензоата (16,8 г, 0,10 моль) в сухом тетрагидрофуране (200 мл) с такой скоростью, при которой внутренняя температура реакционной смеси не поднималась выше 15°C. После завершения добавления полученную суспензию желтого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли воду (600 мл) и полученную водную фазу экстрагировали этилацетатом (3x200 мл). Смешанные органические слои промывали расолом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали in vacuo с получением 1-фтор-4-(4'-пиридилацетил)бензола (19,9 г, 92%) в виде масла, которое отверждалось в процессе оттаивания: точка плавления 90-91°C.

Аналитически вычислено для  $C_{13}H_{10}FNO$ : С 72,55; Н 4,68; N 6,51. Установлено: С 72,07; Н 4,66; N 6,62.

Этап 2. Получение 1-фтор-4-(4-пиридил-бромацетил)бензола.

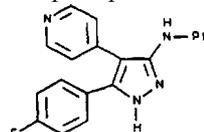
К раствору 1-фтор-4-(4'-пиридилацетил)бензола (этап 1) (10,0 г, 0,046 моль) в уксусной кислоте (200 мл) прикапывали раствор брома (8,2 г, 0,052 моль) в уксусной кислоте (20 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После удаления растворителя полученный остаток смешивали с этилацетатом. Получали твердое вещество желтого цвета, которое отфильтровывали и сушили на воздухе с получением 1-фтор-4-(4'-пиридилбромацетил)бензола (14,5 г). Полученное соединение использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Этап 3. Получение 5-(4-фторфенил)-N,N-диметил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин.

Смесь 1-фтор-4-(4'-пиридилбромацетил)бензола (этап 2) (3,8 г, 0,01 моль) и 4,4-диметиламино-3-тиосемикарбазида (1,2 г, 0,01 моль) в этаноле (10 мл) нагревали в колбе с обратным холодильником при температуре перегонки в течение 30 мин. Полученный раствор темно-зеленого цвета охлаждали и выливали в воду (100 мл). Полученную водную фазу экстрагировали метилхлоридом (100 мл). Смешанные органические слои промывали расолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали хроматографированием (силикагель, этилацетат) с получением 0,3 г 5-(4-фторфенил)-N,N-диметил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин (0,3 г, 11%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета: точка плавления 245-247°C.

Аналитически вычислено для  $C_{16}H_{15}FN_4$ : С 68,07; Н 5,36; N 19,84. Установлено: С 68,00; Н 5,37; N 19,61.

Пример А-20

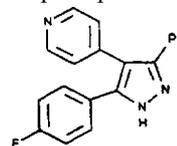


5-(4-Фторфенил)-N-фенил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин.

Для получения 5-(4-фторфенил)-N-фенил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин была использована та же процедура, что и описанная для примера А-19: точка плавления 218-219°C.

Аналитически вычислено для  $C_{20}H_{15}FN_4$ + 0,1  $H_2O$ : С 72,33; Н 4,61; N 16,87. Установлено: С 72,16; Н 4,56; N 16,77.

Пример А-21



4-[5-(4-Фторфенил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

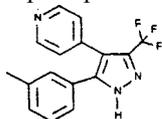
Этап 1. Получение 1-фтор-4-(4-пиридилацетил)бензол N-бензоилгидраза.

К раствору бензгидраза (1,36 г, 0,01 моль) в тетрагидрофуране (20 мл) одной порцией добавляли 1-фтор-4-(4'-пиридилацетил) бензол (2,15 г, 0,011 моль), затем каплю концентрированной HCl. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученный осадок белого цвета отфильтровывали, промывали эфиром и сушили на воздухе с получением 1-фтор-4-(4'-пиридилацетил)бензол N-бензоилгидраза (2,90 г, 79%) в виде смеси цис и транс (соотношение 1:9) изомеров.

Этап 2. Получение 4-[5-(4-фторфенил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-ил]пиридина.

1-Фтор-4-(4'-пиридилацетил)бензол N-бензоилгидразон (этап 1) (0,50 г, 1,5 ммоль) нагревали при температуре 180°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 15 мин, после чего охлаждали. Полученное твердое вещество очищали хроматографированием (силикагель, смесь (1:1) этилацетата/гексана) с получением 4-[5-(4-фторфенил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-ил]пиридина (0,25 г, 53%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета: точка плавления: 265-267°C. Аналитически вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>+0,25 H<sub>2</sub>O: C 75,10; H 4,57; N 13,14. Установлено: C 74,98; H 4,49; N 12,87.

Пример А-22



4-[5-(3-Метилфенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Этап 1. Получение 3-(4-пиридилацетил)толуола.

3-(4'-пиридилацетил)толуол получали тем же методом, что и описанный для примера А-19, этап 1, с 70% выходом.

Этап 2. Получение трифторацетилгидраза.

Смесь этилтрифторацетата (14,2 г, 0,10 моль) и гидрата гидраза (5,54 г, 0,11 моль) в этаноле (25 мл) нагревали в колбе с обратным холодильником при температуре перегонки в течение 6 ч. Растворитель удаляли и полученный остаток сушили в вакууме с получением трифторацетилгидраза (12,3 г, 96%) в виде прозрачного масла, которое отверждалось при отстаивании.

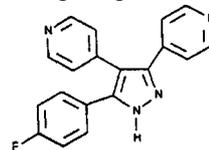
Этап 3. Получение 4-[5-(3-метилфенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридина.

Смесь 3-(4'-пиридилацетил)толуола (2,11 г, 0,01 моль) и трифторацетилгидраза (этап 2) (1,0 г, 0,01 моль) нагревали при температуре 200°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 15 мин. Полученный неочищенный остаток очищали хроматографированием (силикагель, смесь (34:65)

этилацетата/гексана) с получением 4-[5-(3-метилфенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил] пиридина (0,56 г) в виде твердого вещества белого цвета: точка плавления 237-239°C.

Аналитически вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>: C 63,36; H 3,99; N 13,85. Установлено: C 63,6; H 4,00; N 13,70.

Пример А-23

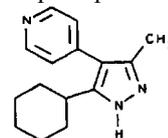


4-[3-(4-Фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-5-ил]пиридин.

Смесь 1-фтор-4-(4'-пиридилацетил)бензола (1,0 г, 4,6 моль) и изоникотингидраза (0,63 г, 4,6 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) нагревали до растворения, после чего упаривали до сухости. Полученное твердое вещество вначале нагревали до температуры 140°C, что вызвало фазовое превращение, потом расплавляли нагреванием до температуры 180°C, в результате чего твердое вещество выкристаллизовывалось. Упомянутую реакционную смесь немедленно охлаждали, разбавляли 10% раствором HCl (50 мл) и промывали хлороформом. Полученный водный слой нейтрализовали бикарбонатом; в осадок выпадало твердое вещество рыжевато-коричневого цвета. Полученное твердое вещество очищали с помощью активированного угля (Dagco®) в кипящем MeOH (100 мл) с последующей фильтрацией и концентрацией с получением 4-[3-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-5-ил]пиридина (1,05 г, 69%) в виде блестящего твердого вещества рыжевато-коричневого цвета: точка плавления 304°C (дифференциальная сканирующая калориметрия). Массовая (MН<sup>+</sup>) 137 (100%).

Аналитически вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>F·1/4 H<sub>2</sub>O: C 71,13; H 4,24; N 17,46. Установлено: C 70,88; H 3,87; N 17,38.

Пример А-24



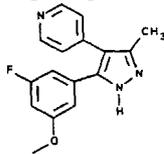
4-(5-Циклогексил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Этап 1. Получение 4-циклогексил-3-пиридил-3-бутен-2-она 4-циклогексил-3-пиридил-3-бутен-2-он получали методом примера А-1, этап 1, посредством замены циклогексанкарбоксальдегида 3-фтор-р-анисовым альдегидом.

Этап 2. Получение 4-(5-циклогексил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридина 4-(5-циклогексил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин получали методом примера А-1, этап 2, посредством замены 4-циклогексил-3-пиридил-3-бутен-2-он (этап 1) 4-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-пиридил-3-бутен-2-оном.

Аналитически вычислено для  $C_{15}H_{19}N_3$ : С 73,56; Н 7,98; N 17,16. Установлено: С 73,72; Н 7,91; N 19,98.

Пример А-25



4-[5-(3-Фтор-5-метоксифенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

4-{5-(3-Фтор-5-метоксифенил)-3-метил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил}пиридин получали методом примера А-1, этапы 1 и 2, посредством замены 3-фтор-р-анисового альдегида 3-фтор-п-анисовым альдегидом.

Аналитически вычислено для  $C_{16}H_{14}N_3OF$ : С 67,83; Н 4,98; N 14,83. Установлено: С 67,68; Н 4,92; N 14,92.

Последующие примеры (№ 26-55), перечисленные в табл. 1, были получены описанными ранее методами:

№ А-	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Точка плавления либо дифференциальная сканирующая калориметрия (°С)	Аналитически вычисленная формула	Аналитически вычислено (вычислено/установлено)		
							С	Н	N
26	H				185-186	$C_{18}H_{19}N_3$	77,95/ 77,51	6,90/ 6,93	15,15/ 14,73
27	H				142-144	$C_{16}H_{15}N_3$	75,71/ 75,69	6,16/ 6,11	16,59/ 16,49
28	H				240-242	$C_{22}H_{19}N_3$ 0,25 H <sub>2</sub> O	80,09/ 79,74	5,96/ 5,90	12,74/ 13,01
29	H				228,8	$C_{18}H_{19}N_3F_3$	63,36/ 63,28	3,99/ 3,73	13,85/ 13,69
30	H				189,6	$C_{16}H_{12}N_3Cl$ -0,15 H <sub>2</sub> O	66,13/ 65,98	4,55/ 4,31	15,42/ 15,74
31	H				171,6	$C_{17}H_{17}N_3$ 0,2 H <sub>2</sub> O	76,49/ 76,69	6,57/ 6,53	15,74/ 15,61
32	H				88,6	$C_{16}H_{14}N_3Cl$	67,72/ 67,35	4,97/ 5,29	14,81/15, 14,02
33	H				188,8	$C_{16}H_{14}N_3F$	71,89/ 71,72	5,28/ 5,45	15,72/ 15,77
34	H				215,7	$C_{17}H_{17}N_3$	77,54/ 77,24	6,51/ 6,80	15,96/ 15,71
35	H				201,4	$C_{17}H_{17}N_3O_2$ -0,25 H <sub>2</sub> O	68,10/ 67,92	5,88/ 5,65	14,01/ 13,65
36	H				210,7	$C_{15}H_{12}N_4O_2$ -0,25 H <sub>2</sub> O	63,26/ 63,59	4,42/ 4,39	19,67/ 19,31
37	H				252,5	$C_{17}H_{18}N_4$	73,35/ 72,61	6,52/ 6,79	20,13/ 19,59
38	H				196,3	$C_{17}H_{15}N_3O$	73,63/ 73,43	5,45/ 5,46	15,15/ 15,19
39	H				252,8	$C_{15}H_{12}N_3Br$	57,34/ 57,09	3,85/ 3,79	13,37/ 13,06
40	H				198,5	$C_{15}H_{12}N_3F$	71,13/ 71,23	4,78/ 5,01	16,59/ 16,76
41	H				225,6	$C_{15}H_{12}N_3F_3$	71,13/ 70,74	4,78/ 4,66	16,59/ 16,44
42	H				219,5	$C_{16}H_{12}F_2N_3$	63,36/ 63,19	3,99/ 4,07	13,85/ 13,38
43	H				227,7	$C_{16}H_{15}N_3$ -0,1 H <sub>2</sub> O	76,53/ 76,53	6,10/ 6,20	16,73/ 16,49
44	H				175,6	$C_{16}H_{15}N_3O$ -0,15 H <sub>2</sub> O	71,70/ 71,92	5,75/ 5,76	15,68/ 15,29
45	H				—	$C_{17}H_{19}N_3$	77,54/ 77,13	6,51/ 6,28	15,96/ 15,69
46	H				412,1	$C_{15}H_{11}N_3F_2$	66,42/ 66,12	4,09/ 3,86	15,49/ 15,25
47	H				168,5	$C_{17}H_{17}N_3O$ -0,15 H <sub>2</sub> O	72,40/ 72,39	6,18/ 5,87	14,90/ 14,50
48	H				211,2	$C_{16}H_{12}N_3F_3$ -0,2 H <sub>2</sub> O	62,62/ 62,64	4,07/ 4,06	13,69/ 13,35
49	H				—	$C_{13}H_{11}N_3S$	64,71/ 64,44	4,59/ 4,58	17,41/ 17,27
50	H				189,2	$C_{13}H_{11}N_3Cl_2$	59,23/ 59,22	3,65/ 3,24	13,81/ 13,81
51	H				211,7	$C_{15}H_{12}N_3Cl$ -0,15 H <sub>2</sub> O	66,13/ 66,33	4,55/ 4,62	15,42/ 15,05
52	H				219,8	$C_{16}H_{14}N_3Cl$	64,11/ 63,85	4,74/ 4,69	14,02/ 13,93
53	H				163,4	$C_{19}H_{17}N_3O_2Cl$	64,32/ 63,98	4,83/ 5,08	11,84/ 11,80
54	H				—	$C_{15}H_{12}N_3F$ -0,2 H <sub>2</sub> O	70,15/ 70,18	4,86/ 4,60	16,35/ 16,47
55	H				—	$C_{14}H_{10}N_3F$	70,28/ 69,97	4,21/ 3,84	17,56/ 17,53

Приведенные далее пиразолы могут быть получены методами, описание которых было представлено ранее.

Пример А-56. 5-[5-(3-Хлорфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-амин.

Пример А-57. 5-[3-Метил-5-(3-металфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-амин.

Пример А-58. 5-[3-Метил-5-(2-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-амин.

Пример А-59. 5-[5-(4-Хлорфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-амин.

Пример А-60. 5-[5-(4-Фторфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-амин.

Пример А-61. 5-[5-(4-Метоксифенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-амин.

Пример А-62. 5-[5-(3-Хлорфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-амин.

Пример А-63. 4-[5-(3-Хлорфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-амин.

Пример А-64. 4-[5-(3-Метилфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-амин.

Пример А-65. 4-[5-(2-Метилфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-амин.

Пример А-66. 4-[5-(4-Хлорфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-амин.

Пример А-67. 4-[5-(4-Фторфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-амин.

Пример А-68. 4-[5-(4-Метоксифенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-амин.

Пример А-69. 5-[5-(3-Хлорфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]-2-метокси-пиримидин.

Пример А-70. 2-Метокси-5-[3-метил-5-(3-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин.

Пример А-71. 2-Метокси-5-[5-(4-метоксифенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин.

Пример А-72. 4-[5-(3-Хлорфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]-2-метокси-пиримидин.

Пример А-73. 2-Метокси-4-[3-метил-5-(3-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин.

Пример А-74. 2-Метокси-4-[3-метил-5-(2-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин.

Пример А-75. 4-[5-(4-Хлорфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]-2-метокси-пиримидин.

Пример А-76. 4-[5-(4-Фторфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]-2-метокси-пиримидин.

Пример А-77. 2-Метокси-4-[3-метил-5-(4-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин.

Пример А-78. 5-[5-(3-Хлорфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ол.

Пример А-79. 4-[5-(3-Хлорфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ол.

Пример А-80. 4-[5-(3-Метилфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ол.

Пример А-81. 4-[5-(2-Метилфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ол.

Пример А-82. 4-[5-(4-Хлорфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ол.

Пример А-83. 4-[5-(4-Фторфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ол.

Пример А-84. 4-[5-(4-метоксифенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ол.

Пример А-85. 5-[5-(3-Хлорфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин-2-метанамин.

Пример А-86. 4-[5-(3-Хлорфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин-2-метанамин.

Пример А-87. 4-[5-(3-Метилфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин-2-метанамин.

Пример А-88. 4-[5-(2-Метилфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин-2-метанамин.

Пример А-89. 4-[5-(4-Хлорфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин-2-метанамин.

Пример А-90. 4-[5-(4-Фторфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин-2-метанамин.

Пример А-91. 4-[5-(4-Метоксифенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин-2-метанамин.

Пример А-92. 5-[5-(3-Хлорфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин-2-карбоксамид.

Пример А-93. 4-[5-(3-Хлорфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин-2-карбоксамид.

Пример А-94. 4-[5-(3-Метилфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин-2-карбоксамид.

Пример А-95. 4-[5-(2-Метилфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин-2-карбоксамид.

Пример А-96. 4-[5-(4-Хлорфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин-2-карбоксамид.

Пример А-97. 4-[5-(4-Фторфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин-2-карбоксамид.

Пример А-98. 4-[5-(4-Метоксифенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин-2-карбоксамид.

Пример А-99. 4-[5-(3-Фтор-4-метоксифенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-100. 4-[5-(4-Фтор-3-метоксифенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-101. 4-[5-(4-Хлор-3-метоксифенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-102. 4-[5-(2,3-Дигидробензофуран-6-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-103. 4-[5-(Бензофуран-6-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-104. 4-[5-(3-Фтор-5-метоксифенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-105. 4-[5-(3-Хлор-5-метоксифенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-106. 4-[5-(1-Циклогексен-1-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-107. 4-[5-(1,3-Циклогексадиен-1-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-108. 4-[5-(5,6-Дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-109. 4-(5-Циклогексил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин.

Пример А-110. 4-[5-(4-Метокси-3-метилфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-111. 4-[5-(3-Метокси-4-метилфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-112. 4-[5-(3-Метокси-5-метилфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-113. 4-[5-(3-Фуранил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-114. 2-Метил-4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин.

Пример А-115. 2-Метокси-4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин.

Пример А-116. Метил 4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-карбоксилат.

Пример А-117. 4-(3-Метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-карбоксамид.

Пример А-118. 1-[4-(3-Метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил]этанон.

Пример А-119. N,N-Диметил-4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-2-ил)пиридин-2-амин.

Пример А-120. 3-Метил-4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин.

Пример А-121. 3-Метокси-4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин.

Пример А-122. Метил 4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-карбоксилат.

Пример А-123. 4-(3-Метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-карбоксамид.

Пример А-124. 1-[4-(3-Метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]этанон.

Пример А-125. 3-Бром-4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин.

Пример А-126. N,N-Диметил-4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-2-ил)пиридин-3-амин.

Пример А-127. 2-Метил-4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин.

Пример А-128. 4-(3-Метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин.

Пример А-129. 2-Метокси-4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин.

Пример А-130. 4-(3-Метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин.

Пример А-131. N,N-Диметил-4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин.

Пример А-132. 4-(5,6-Дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3-метил-5-фенил-1Н-пиразол;

Пример А-133. 3-Метил-5-фенил-4-(3-тиенил)-1Н-пиразол.

Пример А-134. 4-(3-Фуранил)-3-метил-5-фенил-1Н-пиразол.

Пример А-135. 3-Метил-5-фенил-4-(2-тиенил)-1Н-пиразол.

Пример А-136. 4-(2-Фуранил)-3-метил-5-фенил-1Н-пиразол.

Пример А-137. 4-(3-Изотиазолил)-3-метил-5-фенил-1Н-пиразол.

Пример А-138. 4-(3-Изоксазолил)-3-метил-5-фенил-1Н-пиразол.

Пример А-139. 4-(5-Изотиазолил)-3-метил-5-фенил-1Н-пиразол.

Пример А-140. 4-(5-Изоксазолил)-3-метил-5-фенил-1Н-пиразол.

Пример А-141. 3-Метил-5-фенил-4-(5-тиазолил)-1Н-пиразол.

Пример А-142. 3-Метил-4-(5-оксазолил)-5-фенил-1Н-пиразол.

Пример А-143. 2-Метил-4-[3-(3-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-144. 4-(1-Метил-3-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин.

Пример А-145. 4-(3-Фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин.

Пример А-146. 2-Метил-4-(3-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин.

Пример А-147. 4-[3-(3-Хлорфенил)-1-метилпиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-148. 4-[3-(4-Хлорфенил)-1-метилпиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-149. 4-[3-(3-Хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-150. 4-[3-(4-Хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-151. 4-[3-(3-Хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-метилпиридин.

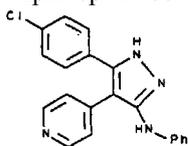
Пример А-152. 4-[3-(3-Фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-153. 4-[3-(3-Фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин; и

Пример А-154. 4-[3-(3-Хлорфенил)-1-метилпиразол-4-ил]-2-метилпиридин.

Соединения примеров А-155-А-172 были синтезированы в соответствии с химическими методами, описание которых было приведено ранее (в частности, схема II), и иллюстрированы многими из ранее раскрытых примеров посредством отбора соответствующих исходных реактивов.

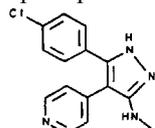
Пример А-155



5-(4-Хлорфенил)-N-фенил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин.

Дифференциальная сканирующая калориметрия 261°C. Аналитически вычислено для  $C_{20}H_{15}ClN_4+0,25 H_2O$  (молекулярная масса 351,32): С 68,38; Н 4,30; N 15,95. Установлено: С 68,25; Н 4,41; N 15,74.

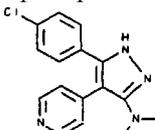
Пример А-156



5-(4-Хлорфенил)-N-метил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин.

Дифференциальная сканирующая калориметрия 260°C. Аналитически вычислено для  $C_{15}H_{13}ClN_4+0,125 H_2O$  (молекулярная масса 287,00): С 62,77; Н 4,57; N 19,52. Установлено: С 62,78; Н 4,33; N 19,22.

Пример А-157

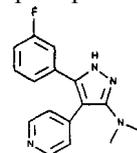


5-(4-Хлорфенил)-N,N-диметил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин дигидрат.

Дифференциальная сканирующая калориметрия 230°C. Аналитически вычислено для  $C_{16}H_{15}ClN_4+2 H_2O$  (молекулярная масса 334,81):

С 57,40; Н 4,52; N 16,73. Установлено: С 57,72; Н 4,85; N 16,54.

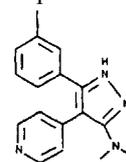
Пример А-158



5-(3-Фторфенил)-N,N-диметил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин.

Дифференциальная сканирующая калориметрия 227°C. Аналитически вычислено для  $C_{16}H_{15}FN_4+0,125 H_2O$  (молекулярная масса 284,57): С 67,53; Н 4,57; N 19,69. Установлено: С 67,60; Н 5,20; N 19,84.

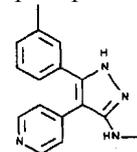
Пример А-159



N,N-Диметил-5-(3-метилфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин.

Дифференциальная сканирующая калориметрия 222°C. Аналитически вычислено для  $C_{17}H_{18}N_4+0,25H_2O$  (молекулярная масса 282,86): С 72,19; Н 6,41; N 19,81. Установлено: С 71,99; Н 6,46; N 19,90.

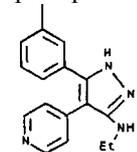
Пример А-160



N-Метил-5-(3-метилфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин.

Дифференциальная сканирующая калориметрия 226°C. Аналитически вычислено для  $C_{16}H_{16}N_4+0,125H_2O$  (молекулярная масса 266,58): С 72,09; Н 6,05; N 21,02. Установлено: С 72,12; Н 6,12; N 20,83.

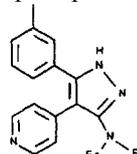
Пример А-161



N-Этил-5-(3-метилфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин.

Дифференциальная сканирующая калориметрия 227°C. Аналитически вычислено для  $C_{17}H_{18}N_4+0,125H_2O$  (молекулярная масса 280,61): С 72,77; Н 6,47; N 19,97. Установлено: С 72,63; Н 6,40; N 19,73.

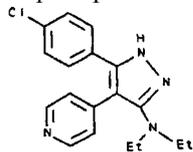
Пример А-162



N,N-Диэтил-5-(3-метилфенил)-4-(4-пиридинил)-1H-пиразол-3-амин.

Дифференциальная сканирующая калориметрия 234°C. Аналитически вычислено для  $C_{19}H_{22}N_4 \cdot 0,125H_2O$  (молекулярная масса 306,41): С 74,48; Н 7,24; N 18,29. Установлено: С 74,12; Н 7,18; N 18,13.

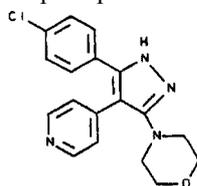
Пример А-163



5-(4-Хлорфенил)-N,N-диэтил-4-(4-пиридинил)-1H-пиразол-3-амин.

Точка плавления 260-261°C. Аналитически вычислено для  $C_{18}H_{19}ClN_4$  (молекулярная масса 326,83): С 66,15; Н 5,86; N 17,14. Установлено: С 66,03; Н 5,72; N 17,23.

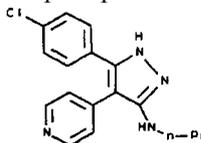
Пример А-164



4-[5-(4-Хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1H-пиразол-3-ил]морфолин.

Дифференциальная сканирующая калориметрия 279°C. Аналитически вычислено для  $C_{18}H_{17}ClN_4O \cdot 0,25H_2O$  (молекулярная масса 345,32): С 62,61; Н 4,96; N 16,23. Установлено: С 62,52; Н 4,77; N 16,53.

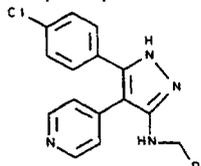
Пример А-165



5-(4-Хлорфенил)-N-пропил-4-(4-пиридинил)-1H-пиразол-3-амин.

Дифференциальная сканирующая калориметрия 244°C. Аналитически вычислено для  $C_{17}H_{17}ClN_4 \cdot 0,125H_2O$  (молекулярная масса 315,06): С 64,81; Н 5,44; N 17,78. Установлено: С 64,94; Н 5,43; N 17,78.

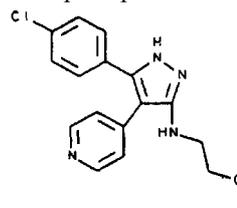
Пример А-166



Выделено в виде 5-(4-хлорфенил)-N-(фенилметил)-4-(4-пиридинил)-1H-пиразол-3-амин гидрата (2:1).

Дифференциальная сканирующая калориметрия 237°C. Аналитически вычислено для  $C_{21}H_{17}ClN_4 \cdot 0,5H_2O$  (молекулярная масса 369,86): С 68,20; Н 4,63; N 15,15. Установлено: С 68,09; Н 4,55; N 15,15.

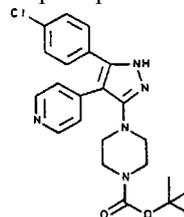
Пример А-167



Выделено в виде 5-(4-хлорфенил)-N-(2-метоксиэтил)-4-(4-пиридинил)-1H-пиразол-3-амин моногидрата.

Дифференциальная сканирующая калориметрия 223°C. Аналитически вычислено для  $C_{17}H_{17}ClN_4O \cdot H_2O$  (молекулярная масса 346,82): С 58,87; Н 4,94; N 16,15. Установлено: С 58,59; Н 4,79; N 16,02.

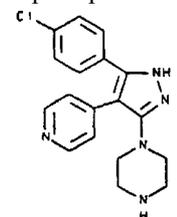
Пример А-168



1,1-Диметилэтил-4-[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1H-пиразол-3-ил]-1-пиперазинкарбоксилат.

Дифференциальная сканирующая калориметрия 251°C. Аналитически вычислено для  $C_{23}H_{26}ClN_5O$  (молекулярная масса 439,95): С 62,79; Н 5,96; N 15,92. Установлено: С 62,40; Н 5,82; N 15,82.

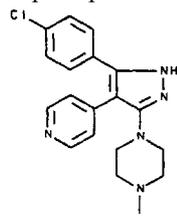
Пример А-169



Выделено в виде 1-[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1H-пиразол-3-ил]пиперазина тригидрохлорида.

Дифференциальная сканирующая калориметрия 99°C. Аналитически вычислено для  $C_{18}H_{18}ClN_4 \cdot 3HCl$  (молекулярная масса 449,21): С 48,13; Н 4,71; N 15,59. Установлено: С 47,76; Н 5,07; N 15,51.

Пример А-170

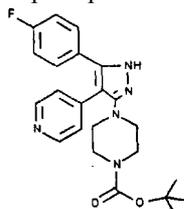


1-[5-(4-Хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1H-пиразол-3-ил]-4-метилпиперазин.

Точка плавления 247-249°C. Аналитически вычислено для  $C_{19}H_{20}ClN_5 \cdot 0,75 H_2O$  (молеку-

лярная масса 367,33): С 62,12; Н 4,49; N 19,06.  
Установлено: С 62,45; Н 5,86; N 19,32.

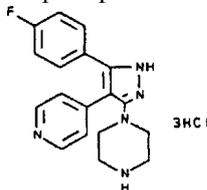
## Пример А-171



1,1-Диметилэтил-4-[5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]-1-пиперазинкарбоксилат.

Точка плавления 243-244°C. Аналитически вычислено для  $C_{23}H_{26}FN_5O_2 + 0,5CH_3CH_2CO_2CH_2CH_3$  (молекулярная масса 467,55): С 64,22; Н 6,47; N 14,98. Установлено: С 63,90; Н 6,61; N 14,88.

## Пример А-172



1-[5-(4-Фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]пиперазина тригидрохлорид.

Точка плавления 204-206°C. Аналитически вычислено для  $C_{18}H_{18}FN_5 + 3HCl + 0,5H_2O$  (молекулярная масса 441,77): С 48,94; Н 4,79; N 15,85. Установлено: С 48,66; Н 4,88; N 15,50.

1-[5-(4-Хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]пиперазин.

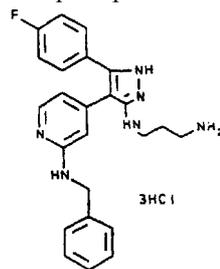
Точка плавления 264-265°C. Аналитически вычислено для  $C_{18}H_{18}ClN_5 + 0,125H_2O$  (молекулярная масса 342,08): С 63,20; Н 5,30; N 20,47. Установлено: С 63,04; Н 5,36; N 20,33.

Дополнительные соединения, синтезированные в соответствии с химическим методом, описанным на схеме II, посредством подбора соответствующих исходных реактивов, дополнительно включают соединения, раскрытые в табл. 2.

Таблица 2

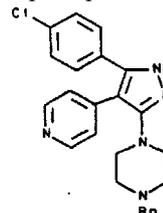
Пример	Общая информация		Микроанализ						Дифференциальная сканирующая калориметрия
	Метод	Формула	С вычислено	С установлено	Н вычислено	Н установлено	N вычислено	N установлено	
A-173	Схема II	$C_{24}H_{25}ClN_6 \cdot 3HCl \cdot 1,5H_2O$	50,63	50,58	4,96	5,03	14,76	14,68	182
A-174	Схема II	$C_{25}H_{24}ClN_5 \cdot 0,125H_2O$	69,47	69,33	5,60	5,56	16,20	16,11	259
A-175	Схема II	$C_{17}H_{17}FN_6 \cdot 1,25H_2O$	48,64	48,45	4,56	4,86	20,02	20,24	82
A-176	Схема II	$C_{22}H_{26}ClN_5O_2$	61,75	61,57	6,12	6,04	16,37	16,34	217
A-177	Схема II	$C_{17}H_{18}ClN_5 \cdot 3HCl \cdot H_2O$	44,85	44,96	4,65	4,87	15,38	15,17	220
A-178	Схема II	$C_{21}H_{24}ClN_5O_2 \cdot 0,125H_2O$	60,61	60,51	5,81	5,81	16,83	16,64	232
A-179	Схема II	$C_{23}H_{26}ClN_5O_3$	62,04	61,76	6,25	6,25	14,47	14,37	220
A-180	Схема II	$C_{22}H_{25}FN_6O_2 \cdot 0,5H_2O$	60,96	60,86	5,81	6,21	19,39	19,47	N.D.
A-181	Схема II	$C_{22}H_{25}ClFN_5O_2$	59,26	58,98	5,65	5,55	15,71	15,36	210
A-182	Схема II	$C_{20}H_{22}ClN_5 \cdot 0,75H_2O$	62,98	62,97	5,81	5,64	18,36	17,83	271
A-183	Схема II	$C_{16}H_{19}Cl_4N_5 \cdot 3HCl$	45,41	45,37	4,53	4,74			120

## Пример А-173



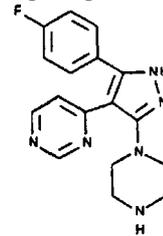
N-[5-(4-Хлорфенил)-4-[2-(фенилметил)амино]-4-пиридинил]-1Н-пиразол-3-ил]-1,3-пропандиамина тригидрохлорид.

## Пример А-174



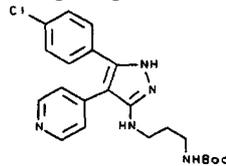
1-[5-(4-Хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]-4-(фенилметил)пиперазин.

## Пример А-175



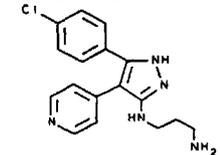
Выделено в виде 4-[3-(4-фторфенил)-5-(1-пиперазинил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидина дигидрохлорида.

## Пример А-176



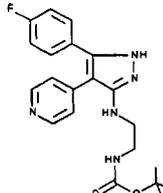
1,1-диметилэтил [3-[[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]амино]пропил]карбамат.

## Пример А-177

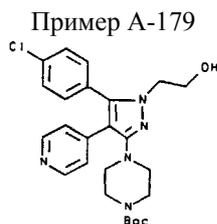


Выделено в виде N-[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]-1,3-пропандиамина тригидрохлорида моногидрата.

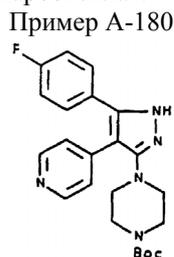
## Пример А-178



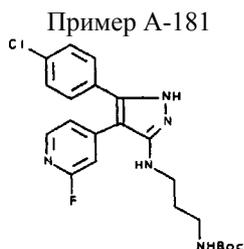
1,1-Диметилэтил [2-[[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридирил)-1Н-пиразол-3-ил]амино]этил] карбамат.



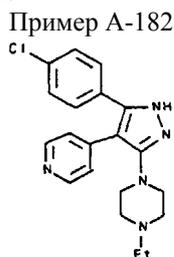
1,1-Диметилэтил 4-[5-(4-хлорфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-4-(4-пиридирил)-1Н-пиразол-3-ил]-1-пиперазинкарбоксилат.



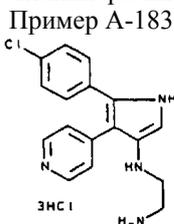
1,1-Диметилэтил 4-[5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридирил)-1Н-пиразол-3-ил]-1-пиперазинкарбоксилат.



1,1-Диметилэтил [3-[[5-(4-хлорфенил)-4-(2-фтор-4-пиридирил)-1Н-пиразол-3-ил]амино]пропил]карбамат.



1-[5-(4-Хлорфенил)-4-(4-пиридирил)-1Н-пиразол-3-ил]-4-этилпиперазин.

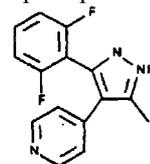


N-[5-(4-Хлорфенил)-4-(4-пиридирил)-1Н-пиразол-3-ил]-1,2-этандиамин.

Соединения примеров А-184-А-189 были синтезированы в соответствии с химическими методами, описание которых было приведено ранее (в частности, на схемах I и IV), и иллюстрированы многими из ранее раскрытых приме-

ров посредством отбора соответствующих исходных реактивов.

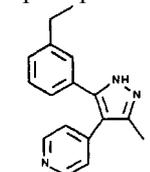
Пример А-184



4-[3-(2,6-Дифторфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Аналитически вычислено для  $C_{15}H_{11}F_2N_3$ : С 66,42; Н 4,09; N 15,19. Установлено: С 66,20; Н 3,94; N 15,16; точка плавления 236,67°C.

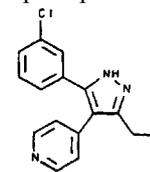
Пример А-185



4-[3-(3-Этилфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Аналитически вычислено для  $C_{17}H_{17}N_3$ : С 77,54; Н 6,51; N 15,96. Установлено: С 77,16; Н 6,27; N 15,69. Точка плавления (дифференциальная сканирующая калориметрия): 189,25°C.

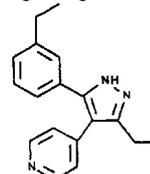
Пример А-186



4-[3-(3-Хлорфенил)-5-этил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Аналитически вычислено для  $C_{16}H_{14}ClN_3$ : 0,1 моль  $H_2O$ : С, 67,15; Н 4,91; N 14,33. Установлено: С 66,95; Н 5,00; N 14,36. Дифференциальная сканирующая калориметрия: 176,18°C.

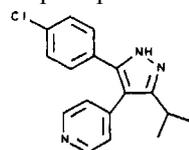
Пример А-187



4-[3-Этил-5-(3-этилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин. Аналитически вычислено для  $C_{18}H_{19}N_3$ : 0,1 моль  $H_2O$ : С 77,44; Н 6,93; N 15,05. Установлено: С 77,39; Н 6,94; N 14,93.

Точка плавления (дифференциальная сканирующая калориметрия): 192,66°C.

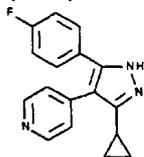
Пример А-188



4-[3-(4-Хлорфенил)-5-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Аналитически вычислено для  $C_{17}H_{16}ClN_2 \cdot 0,4M EtOAc$ : С 67,08; Н 5,81; N 12,62. Установлено: С 67,40; Н 6,15; N 12,34.

Пример А-189

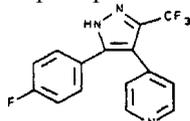


4-[3-(Циклопропил-5-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Аналитически вычислено для  $C_{17}H_{14}FN_3$ : С 73,1; Н 5,05; N 15,04. Установлено: С 73,23; Н 4,89; N 14,63; точка плавления: 239-240°C.

Соединение примера А-190 было синтезировано в соответствии с химическими методами, описание которых было приведено ранее (в частности, на схеме III), и иллюстрировано ранее раскрытыми примерами посредством отбора соответствующих исходных реактивов:

Пример А-190



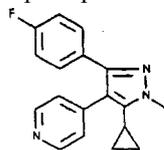
4-[3-(4-Фторфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Это соединение было получено с помощью той же процедуры, что и описанная для примера А-22 посредством замещения 3-(4'-пиридилацетил)толуола 1-фтор-4-(4'-пиридилацетил)бензолом (полученным, как указывалось в примере А-19).

Аналитически вычислено для  $C_{15}H_9F_4N_3$ : С 58,64; Н 2,95; N 13,68. Установлено: С 58,57; Н 3,07; N 13,31. Точка плавления (дифференциальная сканирующая калориметрия): 281,94°C.

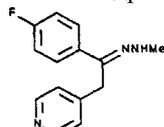
Соединения примеров А-191-А-198 были синтезированы в соответствии с химическими методами, описание которых было приведено ранее (в частности, на схеме V), посредством отбора соответствующих исходных реактивов:

Пример А-191



4-[5-(Циклопропил-3-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Этап 1. Получение 1-(4-фторфенил)-2-(4-пиридирил)этанонметилгидразона.



1-(4-фторфенил)-2-(4-пиридирил)этанон-метилгидразон.

К раствору 4-фторбензоил-4'-пиридирилметана (8,60 г, 0,04 моль) и метилгидразина (2,14 г, 0,044 моль) в 50 мл этанола добавляли

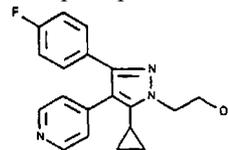
две капли концентрированной серной кислоты. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После удаления растворителя полученный остаток распределяли между этилацетатом и водой. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором карбоната натрия, промывали рассолом и сушили над сульфатом магния. Полученный фильтрат концентрировали и неочищенный продукт перекристаллизовывали из смеси диэтилового эфира и гексана с получением 7,5 г твердого продукта желтого цвета (77% выход), 1-(4-фторфенил)-2-(4-пиридирил)-этанонметилгидразона.

Этап 2. Получение 4-[5-(циклопропил-3-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридина.

К раствору гексаметилдисилазида натрия (5,5 мл, 1,0М в тетрагидрофуране) при температуре 0°C прикапывали раствор упомянутого соединения, полученного на этапе 1 (0,67 г, 0,0028 моль) в 10 мл сухого тетрагидрофурана. Полученный раствор темно-коричневого цвета перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. После этого добавляли раствор метилциклопропанкарбоксилата (0,34 г, 0,0034 моль) в 5 мл сухого тетрагидрофурана. Полученную реакционную смесь выдерживали до нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Добавляли воду и полученную водную фазу экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали гель-хроматографированием (смесь этилацетата/гексана/ацетона, 10:9:1) с получением 0,45 г продукта, 4-[5-(циклопропил-3-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридина, в виде твердого вещества светлого-желтого цвета (55% выход): точка плавления:

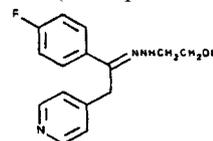
129-130°C;  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,53 (мультиплет, 2H), 7,32 (мультиплет, 2H), 7,14 (мультиплет, 2H), 6,97 (мультиплет, 2H), 4,00 (синглет, 3H), 1,83 (мультиплет, 1H), 0,95 (мультиплет, 2H), 0,36 (мультиплет, 2H). Аналитически вычислено для  $C_{18}H_{16}FN_3$ : С 73,70; Н 5,50; N 14,32. Установлено: С 73,63; Н 5,57; N 14,08.

Пример А-192



5-Циклопропил-3-(4-фторфенил)-4-(4-пиридирил)-1Н-пиразол-1-этанол.

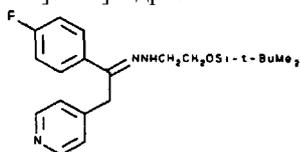
Этап 1. Получение 1-(4-фторфенил)-2-(4-пиридирил)этанон (2-гидроксиэтил)гидразона.



1-(4-Фторфенил)-2-(4-пиридинил)этанон  
(2-гидроксиэтил)гидразон.

В колбу с гидроксиэтилгидразином (3,4 г, 0,04 моль) при температуре 80°C порциями добавляли 4-фторбензоил-4'-пиридинилметан (8,6 г, 0,04 моль). Масло желтого цвета перемешивали при этой температуре в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь растворяли горячим этилацетатом, после чего смешивали с гексаном с получением 8,9 г продукта, 1-(4-фторфенил)-2-(4-пиридинил)этанон (2-гидроксиэтил)гидразона, в виде кристаллического вещества желтого цвета (81%), точка плавления: 122-123°C.

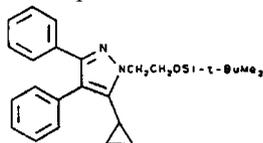
Этап 2. Получение 1-(4-фторфенил)-2-(4-пиридинил)этанон [2-[[[1,1-диметилэтил]диметилсилил]окси]этил]гидразона.



1-(4-Фторфенил)-2-(4-пиридинил)этанон  
[2-[[[1,1-диметилэтил]диметилсилил]окси]этил]  
гидразон.

К раствору 1-(4-фторфенил)-2-(4-пиридинил)этанон (2-гидроксиэтил)гидразона, полученного на этапе 1 (2,73 г, 0,01 моль) и (1,1-диметилэтил)диметилсилилхлорида (1,5 г, 0,01 моль) в 25 мл диметилформамида порциями добавляли имидазол. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду и полученную водную фазу экстрагировали этилацетатом, полученный органический слой промывали водой, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением 3,8 г неочищенного продукта, 1-(4-фторфенил)-2-(4-пиридинил)этанон [2-[[[1,1-диметилэтил]диметилсилил]окси]этил]гидразона, в виде масла желтого цвета, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Этап 3. Получение 5-циклопропил-1-[2-[[[1,1-диметилэтил]диметилсилил]окси]этил]-3,4-дифенил-1Н-пиразола.



5-Циклопропил-1-[2-[[[1,1-диметилэтил]  
диметилсилил]окси]этил]-3,4-дифенил-1Н-  
пиразол.

К раствору гексаметилдисилазида натрия (4,2 мл, 1,0М в тетрагидрофуране) при температуре 0°C прикалывали раствор упомянутого соединения, полученного на этапе 2 (0,78 г, 0,002 моль) в 10 мл сухого тетрагидрофурана. Полученный раствор темно-коричневого цвета перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. После этого добавляли раствор метил-

циклопропанкарбоксилата (0,27 г, 0,0026 моль) в 5 мл сухого тетрагидрофурана. Полученную реакционную смесь выдерживали до нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Добавляли воду и полученную водную фазу экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали гель-хроматографированием (смесь этилацетата/гексана, 3:7) с получением 0,30 г продукта, 5-циклопропил-1-[2-[[[1,1-диметилэтил]диметилсилил]окси]этил]-3,4-дифенил-1Н-пиразола, в виде масла светло-желтого цвета (35% выход):

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,53 (мультиплет, 2H), 7,32 (мультиплет, 2H), 7,14 (дублет, 5,6 Гц, 2H), 6,97 (мультиплет, 2H), 4,47 (триплет, J=4,8 Гц, 2H), 4,14 (триплет, J=4,8 Гц, 2H), 1,93 (мультиплет, 1H), 0,95 (мультиплет, 2H), 0,87 (синглет, 9H), 0,41 (мультиплет, 2H).

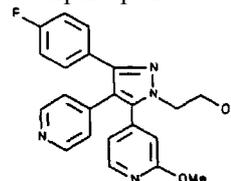
Аналитически вычислено для C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>3</sub>OSi: C 68,61; H 7,37; N 9,60. Установлено: C 68,39; H 7,81; N 9,23.

Этап 4. Получение 5-циклопропил-3-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-1-этанола.

К раствору упомянутого соединения, полученного на этапе 3 (0,27 г, 0,00062 моль) в 5 мл тетрагидрофурана при комнатной температуре добавляли фторид тетрабутиламония (1,9 мл 1,0М раствора в тетрагидрофуране). Через 1 ч добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали гель-хроматографированием (смесь этилацетата/гексана, 9:1) с получением 0,16 г продукта, 5-циклопропил-3-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-1-этанола, в виде твердого вещества бледно-желтого цвета: точка плавления: 155-157°C;

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,53 (широкий синглет, 2H), 7,32 (мультиплет, 2H), 7,14 (дублет, J=5,6 Гц, 2H), 6,97 (мультиплет, 2H), 4,42 (триплет, J=4,8 Гц, 2H), 4,14 (триплет, J=4,8 Гц, 2H), 1,83 (мультиплет, 1H), 0,93 (мультиплет, 2H), 0,35 (мультиплет, 2H). Аналитически вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O: C 70,57; H 5,61; N 12,99. Установлено: C 70,46; H 5,87; N 12,84.

Пример А-193

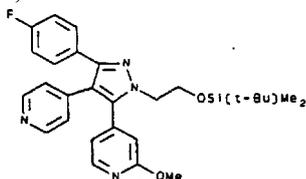


3-(4-Фторфенил)-5-(2-метокси-4-пириди-  
нил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-1-этанол.

К раствору гексаметилдисилазида натрия (7,4 мл, 1,0М в тетрагидрофуране) при температуре 0°C прикалывали раствор упомянутого

соединения, полученного на этапе 2 примера А-192 (1,25 г, 0,0034 моль) в 15 мл сухого тетрагидрофурана. Полученный раствор темно-коричневого цвета перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. После этого добавляли раствор метил 4-(2-метокси)пиридинкарбоксилата (0,59 г, 0,0035 моль) в 5 мл сухого тетрагидрофурана. Полученную реакционную смесь выдерживали до нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Добавляли воду и полученную водную фазу экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали гель-хроматографированием (смесь этилацетата/гексана, 1:1) с получением 0,28 г продукта, 3-(4-фторфенил)-5-(2-метокси-4-пиридинил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-1-этанола, в виде твердого вещества желтого цвета, точка плавления: 168-169°C;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,42 (мультиплет, 2Н), 8,20 (двойной дублет,  $J=0,7, 5,2$  Гц, 1Н), 7,37 (мультиплет, 2Н), 7,02 (мультиплет, 2Н), 6,95 (мультиплет, 2Н), 6,71 (двойной дублет,  $J=1,4, 5,2$  Гц, 1Н), 6,66 (триплет,  $J=0,7$  Гц, 1Н), 4,20 (мультиплет, 2Н), 4,14 (мультиплет, 2Н), 3,95 (синглет, 3Н).

Аналитически вычислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2$ : С 66,86; Н 4,91; N 14,35. Установлено: С 67,46; Н 5,08; N 14,03.

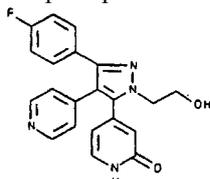


4-[1-[2-[[1,1-диметилэтил]диметилсилил]окси]этил]-3-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-метоксипиридин.

Из вышеупомянутой реакционной смеси посредством хроматографирования было выделено также второе соединение, 4-[1-[2-[[1,1-диметилэтил]диметилсилил]окси]этил]-3-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-метоксипиридин, в виде масла желтого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,45 (мультиплет, 2Н), 8,20 (мультиплет, 1Н), 7,40 (мультиплет, 2Н), 7,04 (мультиплет, 2Н), 6,93 (мультиплет, 2Н), 6,81 (мультиплет, 2Н), 4,24 (мультиплет, 2Н), 4,14 (мультиплет, 2Н), 3,98 (синглет, 3Н), 0,83 (синглет, 9Н), 0,02 (синглет, 6Н).

Пример А-194



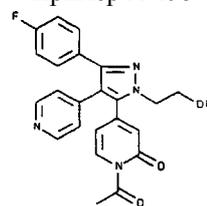
4-[3-(4-Фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-5-ил]-2(1Н)-пиридинон.

К раствору 3-(4-фторфенил)-5-(2-метокси-4-пиридинил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-1-этанола (0,28 г, 0,0006 моль) в 5 мл уксусной кислоты добавляли 3 мл 48% раствора бромисто-водородной кислоты. Полученную реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником при температуре перегонки в течение 3 ч. После этого охлажденную смесь обрабатывали водой, повышали ее основность с помощью гидроксида аммония и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали гель-хроматографированием ( $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_4\text{OH}$ , 5:94:1) с получением 0,07 г продукта, 4-[3-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-5-ил]-2(1Н)-пиридинона, в виде твердого вещества желтого цвета (32% выход), точка плавления 250-251°C:

$^1\text{H}$  ЯМР (диметилсульфоксид- $d_6$ ):  $\delta$  11,74 (синглет, 1Н), 8,45 (дублет,  $J=5,0$  Гц, 2Н), 7,35 (мультиплет, 3Н), 7,16 (мультиплет, 2Н), 7,03 (дублет,  $J=5,0$  Гц, 2Н), 6,37 (синглет, 1Н), 6,05 (дублет,  $J=5,2$  Гц, 1Н), 5,0 (мультиплет, 1Н), 4,13 (мультиплет, 2Н), 3,81 (мультиплет, 2Н);

Аналитически вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$ : С 66,06; Н 4,65; N 14,67. Установлено: С 66,31; Н 4,49; N 14,27.

Пример А-195



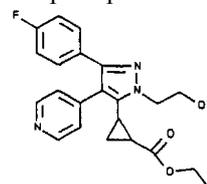
1-Ацетил-4-[3-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-5-ил]-2(1Н)-пиридинон.

1-Ацетил-4-[3-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-5-ил]-2(1Н)-пиридинон был получен в качестве побочного продукта реакции примера А-194 в виде твердого вещества желтого цвета (38% выход), точка плавления: 220-221°C;

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,50 (мультиплет, 2Н), 7,39 (мультиплет, 3Н), 7,02 (мультиплет, 4Н), 6,59 (мультиплет, 1Н), 6,08 (двойной дублет,  $J=1,4, 5,2$  Гц, 1Н), 4,52 (триплет,  $J=6,0$  Гц, 2Н), 4,43 (триплет,  $J=6,0$  Гц, 2Н), 2,04 (синглет, 3Н);

Аналитически вычислено для  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_3 \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O}$ : С 65,46; Н 4,63; N 13,28. Установлено: С 65,09; Н 4,64; N 12,99.

Пример А-196



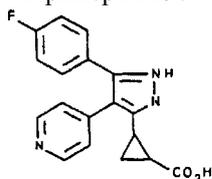
Этил 2-[3-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-5-ил]циклопропанкарбоксилат.

К раствору гексаметилдисилазида натрия (17,0 мл, 1,0М в тетрагидрофуране) при температуре 0°C прикапывали раствор упомянутого соединения, полученного на этапе 1 примера А-192 (1,37 г, 0,005 моль) в 20 мл сухого тетрагидрофурана. Полученный раствор темно-коричневого цвета перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. После этого добавляли раствор диэтил 1,2-циклопропандикарбоксилата (1,12 г, 0,006 моль) в 10 мл сухого тетрагидрофурана. Полученную реакционную смесь выдерживали до нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли воду и полученную водную фазу экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали гель-хроматографированием (смесь этилацетата/гексана, 8:2) с получением 0,18 г продукта, этил 2-[3-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-5-ил]циклопропанкарбоксилата, в виде масла светло-желтого цвета (35% выход).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,55 (мультиплет, 2H), 7,32 (мультиплет, 2H), 7,11 (мультиплет, 2H), 6,97 (мультиплет, 2H), 4,38 (мультиплет, 2H), 4,16 (мультиплет, 4H), 2,47 (мультиплет, 1H), 1,53 (мультиплет, 2H), 1,26 (триплет,  $J=7,0$  Гц, 3H), (мультиплет, 2H), 0,90 (мультиплет, 2H);

Аналитически вычислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ : С 66,07; Н 5,67; N 10,51. Установлено: С 65,89; Н 5,80; N 9,95.

#### Пример А-197



2-[3-(4-Фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-5-ил]циклопропанкарбоновая кислота.

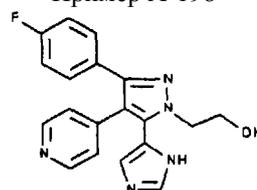
К раствору этил 2-[3-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-5-ил]циклопропанкарбоксилата, полученному согласно примеру А-196, (0,21 г, 0,00054 моль) в 10 мл метанола, добавляли раствор гидроксида натрия (0,09 г, 0,0022 моль) в 2 мл воды. Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре перегонки в течение 6 ч. После удаления растворителя полученный остаток растворяли в 10 мл 1N HCl и перемешивали в течение 30 мин. После этого pH, посредством добавления 1N раствора гидроксида натрия, доводили до уровня 5-6 и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат

концентрировали и полученный неочищенный продукт очищали путем перекристаллизации из этанола и эфира с получением 0,1 г продукта, 2-[3-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-5-ил]циклопропанкарбоновой кислоты, в виде твердого вещества белого цвета (60% выход), точка плавления: 253-255°C;

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,46 (мультиплет, 2H), 7,32 (мультиплет, 2H), 7,25 (мультиплет, 2H), 7,04 (мультиплет, 2H), 4,39 (триплет,  $J=5,0$  Гц, 2H), 4,03 (мультиплет, 2H), 2,60 (мультиплет, 1H), 1,51 (мультиплет, 2H), 0,97 (мультиплет, 2H).

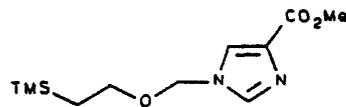
Аналитически вычислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3$ : С 65,39; Н 4,94; N 11,44. Установлено: С 64,92; Н 4,77; N 11,20.

#### Пример А-198



3-(4-Фторфенил)-5-(4-имидазолил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-1-этанол.

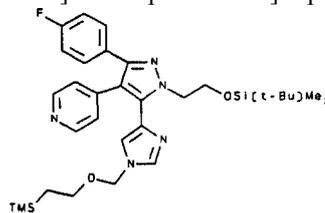
Этап 1. Получение метил 1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1Н-пиррол-3-карбоксилата.



Метил 1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

К суспензии гидроксида натрия (1,0 г, 0,025 моль) в 50 мл диметилформамида порциями при комнатной температуре добавляли метил 4-имидазолкарбоксилат (2,95 г, 0,023 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. После этого в течение 5 мин прикапывали SEM-C1 (4,17 г, 0,025 моль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч и резко охлаждали добавлением воды. Полученную водную фазу экстрагировали этилацетатом, органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали и полученный неочищенный продукт очищали гель-хроматографированием (смесь этилацетата/гексана, 8:2) с получением 4,0 г основного региоизомера в виде прозрачного масла.

Этап 2. Получение 4-[1-[2-[[1,1-диметилэтил]диметилсилил]окси]этил]-3-(4-фторфенил)-5-[1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1Н-имидазол-4-ил]-1Н-пиразол-4-ил]пиридина.



4-[1-[2-[[1,1-Диметилэтил]диметилсилил]окси]этил]-3-(4-фторфенил-5-[1-[[2-триметилсилил]этокси]метил-1Н-имидазол-4-ил]-1Н-пирозол-4-ил]пиридин.

К раствору гексаметилдисилазида натрия (4,5 мл, 1,0М в тетрагидрофуране) при температуре 0°C в атмосфере Ar прикапывали раствор упомянутого соединения, полученного на этапе 2 примера А-192 (0,8 г, 0,002 моль) в 10 мл сухого тетрагидрофурана. Полученный раствор темно-коричневого цвета перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. После этого добавляли раствор упомянутого соединения, полученного на этапе 1 настоящего примера (0,54 г, 0,0021 моль) в 5 мл сухого тетрагидрофурана. Полученную реакционную смесь выдерживали до нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли воду и полученную водную фазу экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали гель-хроматографированием (смесь этилацетата/гексана, 8:2) с получением 0,98 г продукта в виде масла светло-желтого цвета, которое отверждалось при отстаивании (91% выход), точка плавления: 79-80°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,48 (дублет, J=6,0 Гц, 2H), 7,68 (дублет, J=1,3 Гц, 1H), 7,38 (дублет, J=6,0 Гц, 2H), 7,10 (мультиплет, 2H), 7,00 (мультиплет, 2H), 6,93 (дублет, J=1,3 Гц, 1H), 5,25 (синглет, 2H), 4,53 (триплет, J=6,0 Гц, 2H), 4,12 (триплет, J=6,0 Гц, 2H), 3,84 (триплет, J=8,0 Гц, 2H), 0,92 (триплет, J=8,0 Гц, 2H), 0,84 (синглет, 9H), 0,021 (синглет, 18H).

Аналитически вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>44</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>: C 62,70; H 7,47; N 11,79. Установлено: C 62,98; H 7,74; N 11,88.

Этап 3. Получение 3-(4-фторфенил)-5-(4-имидазолил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пирозол-1-этанола.

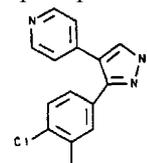
К раствору упомянутого соединения, полученного на этапе 2 настоящего примера (0,54 г, 0,001 моль) в 10 мл тетрагидрофурана добавляли фторид тетрабутиламмония (1,0М в тетрагидрофуране). После нагревания упомянутой смеси при температуре перегонки в течение 3 ч, упомянутый растворитель удаляли и полученный остаток распределяли между этилацетатом и водой. Полученный органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали и полученный неочищенный продукт очищали гель-хроматографированием (смесь метиленахлорида/метанола, 95:5) с получением 0,22 г продукта, 3-(4-фторфенил)-5-(4-имидазолил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пирозол-1-этанола, в виде твердого вещества белого цвета (63% выход), точка плавления: 227-228°C;

<sup>1</sup>H ЯМР (диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>): δ 8,45 (мультиплет, 2H), 7,83 (синглет, 1H), 7,35 (мультиплет, 2H), 7,15 (мультиплет, 4H), 7,09 c1δ, 5,20 (широкий синглет, 1H), 4,32 (синглет, 2H), 3,81 (мультиплет, 2H).

Аналитически вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O: C 65,32; H 4,62; N 20,05. Установлено: C 64,98; H 4,55; N 19,79.

Соединение примера А-199 было синтезировано в соответствии с химическими методами, описание которых было приведено ранее (в частности, на схеме VI), посредством отбора соответствующих исходных реактивов:

Пример А-199

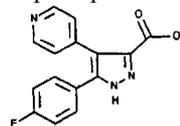


4-[3-(4-Хлор-3-метилфенил)-1Н-пирозол-4-ил]пиридин.

Аналитически вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>Cl (269,74): C 66,79; H 4,48; N 15,58. Установлено: C 66,57; H 4,15; N 15,54. Точка плавления (дифференциальная сканирующая калориметрия): 198,17°C.

Соединения примеров А-200-А-202 были синтезированы в соответствии с химическими методами, описание которых было приведено ранее (в частности, на схеме VII), посредством отбора соответствующих исходных реактивов:

Пример А-200.

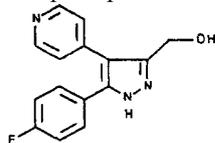


5-(4-Фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пирозол-3-карбоновая кислота.

Смесь 4-[3-(4-фторфенил)-5-метил-1Н-пирозол-4-ил]пиридина, полученного согласно описанию в примере А-4 (5,83 г, 24,0909 ммоль), и перманганата калия (7,6916 г, 48,1818 ммоль) в воде (7,5 мл) и трет-бутаноле (10 мл) нагревали в колбе с обратным холодильником при температуре перегонки в течение 6 ч (либо до полного израсходования перманганата калия). После этого полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего разбавляли водой (150 мл). Диоксид марганца из упомянутой смеси отфильтровывали. Полученный фильтрат экстрагировали этилацетатом для удаления непрореагировавшего исходного материала. Полученный водный слой подкисляли с помощью 1N HCl для повышения pH до приблизительно 6. Полученный осадок белого цвета отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакуумной печи с получением 5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пирозол-3-карбоновой кислоты (выделенной в виде моногидратной соли) (2,9777 г, 43,7%). Аналитически вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>FO<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O

(283+18): С 59,80; Н 4,01; N 13,95. Установлено: С 59,48; Н 3,26; N 13,65. Масс-спектрокопия ( $MH^+$ ): 284 (основной пик).

Пример А-201

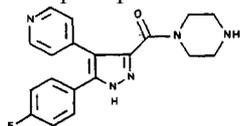


5-(4-Фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-метанол.

К суспензии моногидрата 5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты, полученного в соответствии с примером А-200 (0,526 г, 2,0 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (15 мл) при температуре перегонки в атмосфере азота в течение 15 мин прикапывали раствор 1N алюмогидрида лития в тетрагидрофуране (4,0 мл, 4,0 ммоль). Образовался осадок. Полученную смесь дополнительно кипятили в течение часа. Избыток алюмогидрида лития подвергали разложению посредством осторожного добавления раствора 4N гидроксида калия в воде (0,5 мл). Вследствие гидролиза в осадок выпала соль белого цвета. После завершения добавления упомянутую смесь нагревали в колбе с обратным холодильником при температуре перегонки в течение 15 мин. Горячий раствор фильтровали с отсасыванием через воронку Бюхнера; оставшийся продукт экстрагировали из осадка путем нагревания в колбе с обратным холодильником с тетрагидрофураном (15 мл) в течение 1 ч с последующей фильтрацией с отсасыванием. Смешанные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в этилацетате, промывали водой и рассолом, сушили над  $MgSO_4$  с получением неочищенного продукта (0,45 г). В результате перекристаллизации упомянутого неочищенного продукта из метанола получили 5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-метанол (0,2808 г, 56,5%).

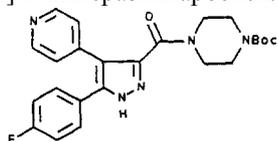
Дифференциальная сканирующая калориметрия: 260,26°C. Аналитически вычислено для  $C_{15}H_{12}N_3FO$  (269): С 66,91; Н 4,49; N 15,60. Установлено: С 66,07; Н 4,63; N 15,20. Масс-спектрокопия ( $MH^+$ ): 270 (основной пик).

Пример А-202



1-[[5-(4-Фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил]пиперазин.

Этап 1. Получение 1,1-диметилэтил 4-[[5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил]-1-пиперазинкарбоксилата



К раствору моногидрата 5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты, полученного в соответствии с примером А-200 (0,9905 г, 3,5 ммоль) и 1-гидроксипиперазина (0,4824 г, 3,57 ммоль) в диметилформамиде (20 мл) при температуре 0°C в атмосфере азота добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (0,6984 г, 3,57 ммоль, компания Aldrich Chemical Co.). Упомянутый раствор перемешивали при температуре 0°C в атмосфере азота в течение 1 ч, после чего добавляли вначале 1-бутоксикарбонилпиперазин (0,6585 г, 3,5 ммоль), потом N-метилморфолин (0,40 мл, 3,6 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре от 0°C до комнатной в течение ночи. Через 19 ч упомянутый растворитель удаляли при пониженном давлении, полученный остаток разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором  $NaHCO_3$ , водой и рассолом и сушили над  $MgSO_4$ . После фильтрации упомянутый растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (1,7595 г). 1,1-диметилэтил 4-[[5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил]-1-пиперазинкарбоксилат (1,2372 г, 78,4%) получили посредством хроматографирования.

Аналитически вычислено для  $C_{24}H_{26}N_5O_3F$  (451): С 63,85; Н 5,80; N 15,51. Установлено: С 63,75; Н 5,71; N 15,16. Масс-спектрокопия ( $MH^+$ ): 452 (основной пик).

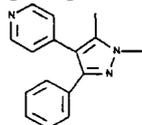
Этап 2. Получение бис(трифторацетат) моногидрата 1-[[5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил]пиперазина.

Раствор упомянутого соединения, полученного на этапе 1 (0,1804 г, 0,4 ммоль) в метилхлориде (1,0 мл) и трифторуксусной кислоте (0,3 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 ч. Упомянутый растворитель удаляли при пониженном давлении, трифторуксусную кислоту вытесняли метилхлоридом и метанолом. Полученный бесцветный маслянистый остаток сушили в вакуумной печи в течение ночи с получением 1-[[5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил]пиперазина (выделенного в виде бис(трифторацетат)моногидратной соли) (0,2400 г, 100%) в виде твердого вещества белого цвета.

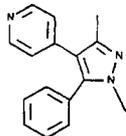
Аналитически вычислено для  $C_{19}H_{18}N_5OF \cdot 2CF_3COOH \cdot H_2O$  (351+228+18): С 46,24; Н 3,71; N 11,72. Установлено: С 45,87; Н 3,43; N 11,45. Масс-спектрокопия ( $MH^+$ ): 352 (основной пик).

Соединения примеров А-203-А-206 были синтезированы в соответствии с химическими методами, описание которых было приведено ранее (в частности, на схеме VIII), посредством отбора соответствующих исходных реактивов:

## Пример А-203



4-(1,5-Диметил-3-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин.



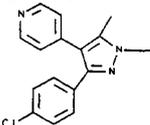
4-(1,3-Диметил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин.

60% дисперсию гидрида натрия (41 мг, 0,00172 ммоль) (предварительно промытую гексаном) в минеральном масле (69 мг) добавляли с 5 мл диоксана к перемешиваемому раствору 4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридина (200 мг, 0,00086 моль) (полученного, как описано в примере А-2) в 50 мл диоксана. Через 3 ч добавляли раствор  $\text{CH}_3\text{I}$  (122 мг, 0,00086 моль) в 10 мл диоксана и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Упомянутую смесь концентрировали до получения твердого вещества. Полученные продукты распределяли между водой (15 мл) и этилацетатом (50 мл). Полученный органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали до получения твердого вещества. Полученные продукты очищали и разделяли посредством радиального хроматографирования. Данные ЯМР (эксперименты с ядерным эффектом Оверхаузера) показали, что первым компонентом, вышедшим из колонки (второстепенный компонент), был 4-(1,3-диметил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин, в то время как вторым вышедшим из колонки материалом был 4-(1,5-диметил-3-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин.

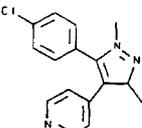
Основной изомер (4-(1,5-диметил-3-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин).

Точка плавления: 94-99°C. Аналитически вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3 \cdot 0,1\text{M H}_2\text{O}$ : С 77,08; Н 6,06; N 16,85. Установлено: С 76,59; Н 5,70; N 16,62.

## Пример А-204



4-[3-(4-Хлорфенил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин



4-[5-(4-Хлорфенил)-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин (соединение примера А-32).

4-[3-(4-хлорфенил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин и 4-[5-(4-хлорфенил)-1,3-

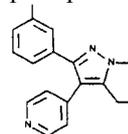
диметил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин были получены посредством той же самой процедуры, что и описанная для примера А-203 посредством замены 4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридина 4-(3-(4-хлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридином (полученным, как описано в примере А-7).

Основной изомер (4-[3-(4-хлорфенил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин). Аналитически вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{Cl}$  (283,76): С 67,72; Н 4,97; N 14,81. Установлено: С 67,45; Н 4,71; N 14,63. Точка плавления (дифференциальная сканирующая калориметрия): 190,67°C.

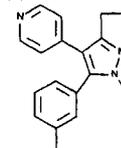
Второстепенный изомер (4-[5-(4-хлорфенил)-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин): точка плавления: 82-88°C.

Аналитически вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{Cl}$ : С 67,72; Н 4,97; N 14,81. Установлено: С 67,56; Н 4,96; N 14,73.

## Пример А-205



4-[5-Этил-1-метил-3-(3-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.



4-[3-Этил-1-метил-5-(3-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

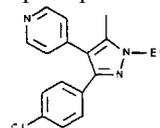
4-[5-этил-1-метил-3-(3-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин и 4-[3-этил-1-метил-5-(3-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин были получены посредством той же самой процедуры, что и описанная для примера А-203 посредством замены 4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридина 4-(3-(4-метилфенил)-5-этил-1Н-пиразол-4-ил)пиридином (полученным, как описано в примере А-45).

Основной изомер (4-[5-этил-1-метил-3-(3-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин). Аналитически вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3 \cdot 0,45\text{M H}_2\text{O}$ : С 75,73; Н 7,03; N 14,77. Установлено: С 76,03; Н 6,87; N 14,28.

Второстепенный изомер (4-[3-этил-1-метил-5-(3-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин).

Аналитически вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3 \cdot 0,30\text{M H}_2\text{O}$ : С 76,46; Н 6,99; N 14,86. Установлено: С 76,58; Н 6,98; N 14,63.

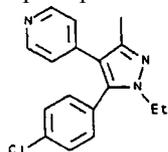
## Пример А-206.



4-[3-(4-Хлорфенил)-1-этил-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Аналитически вычислено для  $C_{17}H_{16}N_3Cl$  (297,79): С 68,57; Н 5,42; N 14,11. Установлено: С 68,33; Н 5,27; N 14,08; точка плавления (дифференциальная сканирующая калориметрия) 164,36°C.

Пример А-207.

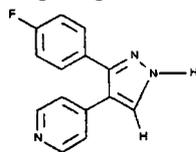


4-[3-(4-Хлорфенил)-2-этил-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Аналитически вычислено для  $C_{16}H_{16}N_3Cl$  (297,79): С 68,57; Н 5,42; N 14,11. Установлено: С 68,25; Н 5,36; N 13,74; точка плавления (дифференциальная сканирующая калориметрия) 153,46°C.

Соединения примеров А-208 и А-209 были получены в соответствии с химическими методами, описание которых было приведено ранее (в частности, на схеме IX):

Пример А-208



4-[3-(4-Фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Этап 1. Получение 4-фторбензоил-4-пиридилметана.

К смеси 4-пиколина (32,6 г, 0,35 моль) и этил-4-фторбензоата (50,45 г, 0,3 моль), температура которой поддерживалась на уровне 20°C, непрерывным, однако, быстрым потоком добавляли бис(триметилсилиламид) лития (600 мл (1 М)) таким образом, чтобы сохранялась температура окружающей среды. Исходный раствор желтого цвета превращался в суспензию, которую в последующем дополнительно перемешивали в течение 2 ч. Добавляли толуол (250 мл) и полученную смесь охлаждали до температуры 0°C. Упомянутую реакционную смесь резко охлаждали концентрированной HCl при температуре 0°C со снижением pH до приблизительно 7. Полученный органический слой отделяли и водный слой повторно экстрагировали толуолом (100 мл). Полученный органический слой сушили (сульфат натрия) и концентрировали с получением твердого вещества желтого цвета, которое, при смешивании с гексанами (200 мл), давало чистый деоксibenзоин, 4-фторбензоил-4'-пиридилметан, с 90% выходом (58 г). Данные ЯМР соответствовали предлагаемой структуре.

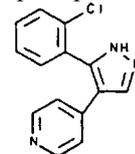
Этап 2. К суспензии деоксibenзоина, полученного на этапе 1 (30 мг, 0,14 моль) в тетрагидрофуране (50 мл), добавляли диметилформамиддиметилацеталь (50 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение двух дней. После это-

го полученный раствор концентрировали до сухости и полученную твердую пасту смешивали с гексанами (150 мл) с получением твердого вещества желтого цвета, которое было достаточно чистым (по результатам ЯМР) и использовалось для следующего этапа без дополнительной очистки. Выход: 33,9 г (90%). Данные ЯМР соответствовали предлагаемой структуре.

Этап 3.

Виниламин, полученный на этапе 2 (33,9 г, 0,1255 моль) растворяли в 125 мл этанола и охлаждали до температуры 0°C. После этого одной порцией добавляли гидрат гидразина (8,0 г безводного либо 16,0 г гидрата, 0,25 моль). Полученную смесь тщательно перемешивали и выдерживали до нагревания до температуры окружающей среды (полный период протекания реакции=3 ч). Упомянутую смесь концентрировали и растворяли в 200 мл хлороформа. После промывки водой (100 мл), полученный органический слой экстрагировали 150 мл 10% HCl. Полученный водяной слой обрабатывали 0,5 г активированного угля при температуре 70°C в течение 10 мин, фильтровали через целит и осторожно нейтрализовали до pH 7-8 с энергичным перемешиванием и охлаждением (использовали 20% гидроксид натрия). Мелкозернистый осадок грязно-белого цвета отфильтровывали и сушили с получением 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридина. Выход: 27,3 г (91%). Масс-спектр:  $m/z=240$ . Данные ЯМР соответствовали предлагаемой структуре. Аналитически вычислено для  $C_{14}H_{10}FN_3$ : С 70,28; Н 4,21; N 17,56. Установлено: С 70,11; Н 4,33; N 17,61.

Пример А-209



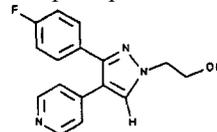
4-[3-(2-Хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Это соединение было получено с помощью той же самой процедуры, что и описанная для примера А-208, с использованием соответствующих исходных реактивов.

Аналитически вычислено для  $C_{14}H_{10}ClN_3$ : С 65,76; Н 3,94; N 16,43. Установлено: С 65,22; Н 3,91; N 16,50. Точка плавления (дифференциальная сканирующая калориметрия): 208,46°C.

Соединения примеров А-210 и А-211 были получены в соответствии с химическими методами, описание которых было приведено ранее (в частности, на схеме X).

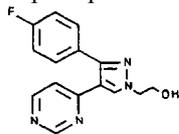
Пример А-210



3-(4-Фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-1-этанол.

Упомянутый деоксибензоин, полученный на этапе 1 примера А-208, 4-фторбензоил-4'-пиридилметан, (12,7 г, 0,059 моль), смешивали с 90% гидроксиэтилгидразином (5,3 г, 0,062 моль) в 30 мл этанола, содержащего 0,5 мл уксусной кислоты, в 500 мл колбе Эрленмейера. После осторожного кипячения (1 ч), пробу небольшого объема отбирали под высоким вакуумом и определяли ЯМР-спектр для подтверждения завершения образования гидроазона. При охлаждении до температуры окружающей среды упомянутая реакционная масса отверждалась до образования лепешки желтого цвета. После этого добавляли диметилформамиддиметилацеталь (36 мл, 0,27 моль) и полученную смесь нагревали до температуры 8°C в течение 10 мин. При этом все твердые вещества растворялись и получали прозрачный вязкий раствор желтого цвета. Полученную реакционную смесь выдерживали с медленным охлаждением до температуры 25°C и с перемешиванием прикапывали воду (20 мл). Получали мутную маслянистую суспензию желтого цвета. Полученный раствор нагревали до температуры приблизительно 50-60°C; при этом упомянутый раствор становился прозрачным и приобретал желтый цвет. При медленном охлаждении до температуры окружающей среды с перемешиванием (затравочный кристалл, в случае наличия, ускоряет процесс) происходило обильное образование кристаллов. Посредством фильтрования с отсасыванием, с последующей промывкой 10% смесью этанола-воды (50 мл) и с последующим высушиванием, получали 3-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-1-этанол в виде кристаллического твердого вещества светло-желтого цвета. Повторное нагревание полученного фильтрата до прозрачности, как ранее, с последующим охлаждением, обеспечивало получение дополнительного количества продукта. При третьем и четвертом выделении из маточного раствора при отстаивании в течение ночи был получен остаток 3-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-1-этанола. Общий выход: {12,3+3,3+0,4+0,4}=16,4 г. Масс-спектр:  $m/z=284$ . Данные ЯМР соответствовали предлагаемой структуре. Аналитически вычислено для  $C_{16}H_{14}FN_3O + H_2O$ : С 63,78; Н 5,35; N 13,95. Установлено: С 63,55; Н 5,07; N 13,69.

Пример А-211



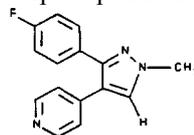
3-(4-Фторфенил)-4-(4-пиримидинил)-1Н-пиразол-1-этанол.

Это соединение было получено с помощью той же самой процедуры, что и описанная для примера А-210, за исключением того, что 4-

пиколин, использованный для синтеза деоксибензоина, был заменен 4-метилпиримидином.

Соединение примера А-212 было получено в соответствии с химическим методом, представленным на схеме XI.

Пример А-212

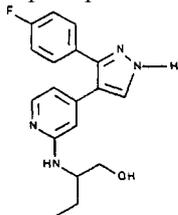


4-[3-(4-Фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Виниламин, полученный на этапе 2 примера А-208 (5,0 г, 0,0185 моль) растворяли в этаноле (75 мл) и охлаждали до температуры 0°C. После этого одной порцией добавляли метилгидразин (1,7 г, 0,037 моль) в этаноле (75 мл), поддерживая температуру на уровне 0-10°C. Через 3 ч при температуре окружающей среды упомянутый растворитель удаляли и полученный остаток растворяли в метиленхлориде (150 мл) и воде (100 мл). Полученный органический слой отделяли, сушили и концентрировали с получением неочищенной региоизомерной смеси в виде твердого вещества светло-рыжеватокоричневого цвета (80:20 по данным ЯМР в пользу целевого соединения). Упомянутую смесь изомеров растворяли в 10% HCl (100 мл) и промывали метиленхлоридом (100 мл); полученный водный слой обрабатывали активированным углем (0,5 г). После фильтрования через целит полученный раствор нейтрализовали гидроксидом натрия (20%) до pH 8 с тщательным перемешиванием и охлаждением. Полученный осадок кремового цвета отфильтровывали, промывали водой и сушили. Полученное твердое вещество (5 г) растворяли в горячей 10% смеси гептана/толуола (70 мл) и выдерживали с медленным охлаждением вначале до температуры окружающей среды, затем до температуры 15°C. Царапанием стенок колбы инициируется процесс кристаллизации. После 2 ч отстаивания образовавшееся твердое вещество отфильтровывают, промывают вначале холодной 50% смесью толуола/гептана (25 мл), затем гексаном (25 мл) и высушивают с получением чистого целевого соединения. Данные ЯМР подтверждают структуру (включая региохимические характеристики с использованием экспериментов с ядерным эффектом Оверхаузера). Выход: 2,1 г. Масс спектр,  $m/z=254$  (основной пик). Аналитически вычислено для  $C_{15}H_{12}FN_3 + 0,2 H_2O$ : С 70,15; Н 4,86; N 16,4. Установлено: С 70,18; Н 4,6; N 16,47.

Соединение примера А-213 было получено в соответствии с химическим методом, представленным на схеме XII.

## Пример А-213

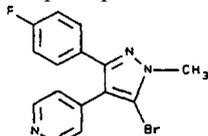


2-[[4-[3-(4-Фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинил]амино]-1-бутанол.

Однородную смесь 2-фторпиридинилпиразола (0,2 г) (полученного посредством той же самой процедуры, что и описанная для примера А-210, за исключением того, что 4-пиколин, использованный для синтеза деоксисбензоина, был заменен 2-фтор-4-метилпиридином) и (R,S)-2-амино-1-бутанола (4-кратный мольный избыток) нагревали до температуры 210-220°C в герметически закрытой пробирке в течение 1,5 ч. После охлаждения до температуры 100°C, упомянутую пробирку осторожно открывали, добавляли 5 мл толуола и 5 мл воды и содержимое тщательно перемешивали в течение 1 часа. Полученное твердое вещество, 2-[[4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинил]амино]-1-бутанол, фильтровали с отсасыванием, промывали вначале дополнительными 5 мл воды, затем толуолом и сушили. Выход: 190 мг (71%). Масс-спектр,  $m/z=343$ . Данные ЯМР соответствовали предлагаемой структуре.

Соединение примера А-214 было получено в соответствии с химическим методом, представленным на схеме XIII.

## Пример А-214

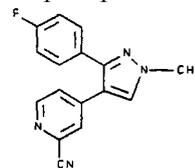


4-[5-Бром-3-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

К раствору 4-[3-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридина (2,7 г, 10,67 ммоль) (полученного в соответствии с примером А-212) в уксусной кислоте (30 мл) и диметилформамиде (13 мл) добавляли бром (19,5 г, 122,0 ммоль). Полученный раствор нагревали при температуре 80°C в течение ночи. Данные тонкослойного хроматографирования засвидетельствовали завершение реакции. Полученную смесь медленно охлаждали с помощью  $K_2CO_3$  (25 г). При pH приблизительно 5 началось образование осадка. Полученный осадок промывали водой (50 мл x 5) с получением 4-[5-бром-3-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридина (1,24 г, 35%): точка плавления 174,38°C. Масс-спектр,  $m/z=332, 334$ . Данные ЯМР соответствовали предлагаемой структуре. Аналитически вычислено для  $C_{15}H_{11}N_3FBr \cdot 0,2H_2O$ : С 53,66; Н 3,42; N 12,51. Установлено: С 53,58; Н 3,12; N 12,43.

Соединение примера А-215 было получено в соответствии с химическим методом, представленным на схеме XIV.

## Пример А-215



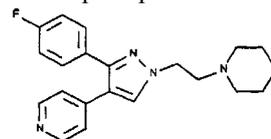
4-[3-(4-Фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинкарбонитрил.

Этап 1. К раствору 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридина (4,3 г, 17,97 ммоль) (полученного в соответствии с примером А-208) в метаноле (100 мл) добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (5,44 г при 57% чистоте, 17,97 ммоль). Полученный раствор перемешивали при температуре 25°C в течение ночи. Упомянутую смесь концентрировали. К остатку добавляли  $K_2CO_3$  (10%, 100 мл). Полученный остаток отфильтровывали и промывали водой (30 мл x 3) с получением соответствующего N-оксида (3,764 г, 81,66%).

Этап 2. К суспензии упомянутого N-оксида, полученного на этапе 1 (0,40 г, 1,567 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) добавляли триметилсилилицианид (0,3 мл, 2,25 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин при температуре 25°C. Добавляли диметилкарбамилхлорид (0,8 мл, 8,69 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 2 ч. Данные тонкослойного хроматографирования показали израсходование исходных материалов. Упомянутую смесь распределяли между этилацетатом:водой (100 мл:20 мл), полученный органический слой промывали  $K_2CO_3$  (10%, 20 мл), водой (50 мл), рассолом (50 мл), сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинкарбонитрила (0,23 г, 56% выход): точка плавления 209,22°C: Масс-спектр (химическая ионизация):  $m/z=265$ . Данные ЯМР соответствовали предлагаемой структуре. Аналитически вычислено для  $C_{15}H_9N_4F \cdot 0,2H_2O$ : С 67,26; Н 3,54; N 20,92. Установлено: С 67,44; Н 3,40; N 20,69.

Соединение примера А-216 было получено в соответствии с химическим методом, представленным на схеме XV:

## Пример А-216



4-[2-[3-(4-Фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-1-ил]этил]морфолин.

Этап 1. 3-(4-Фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-1-этанол (полученный в соответствии с примером А-210) (10,0 г, 0,0353 моль) суспендировали в пиридине (100 мл) и охлаж-

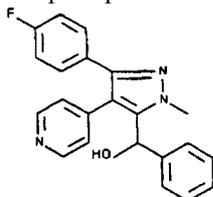
дали до температуры 0°C. Медленно добавляли метансульфонилхлорид (4,4 г, 0,0388 моль), поддерживая температуру на уровне 0°C. После перемешивания в течение ночи при температуре 10°C, добавляли охлажденную воду (100 мл) и метиленхлорид (150 мл) и два полученных слоя разделяли. Полученный водяной слой повторно экстрагировали 100 мл метиленхлорида, полученный органический слой сушили и концентрировали до получения пасты. После высушивания при высоком разрежении была получена лепешка светло-рыжеватого-коричневого цвета, которую смешивали с эфиром (75 мл), фильтровали и сушили с получением твердого вещества кремового цвета с 79% выходом (10,1 г). Данные ЯМР соответствовали предлагаемой структуре.

Упомянутое соединение было использовано на этапе 2 в том виде, в котором было получено.

Этап 2. Мезилат, полученный на этапе 1 (5,0 г, 0,0138 моль) растворяли в восьмикратном избытке морфолина (9,6 г, 0,11 моль) в метаноле (50 мл) и нагревали в колбе с обратным холодильником при температуре перегонки в течение 3-4 ч. После того, как данными ЯМР отобранной пробы было подтверждено завершение реакции, упомянутую смесь концентрировали, растворяли в метиленхлориде (150 мл), вначале промывали водой (100 мл), затем 75 мл 5% HCl. Полученный водяной слой нейтрализовали до pH 8 и экстрагировали метиленхлоридом (100 мл). После высушивания и концентрации получили твердое пастообразное вещество светло-желтого цвета, которое смешивали с 25 мл эфира с получением твердого вещества. Путем перекристаллизации из смеси толуола/гексана получили 4-[2-[3-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1H-пиразол-1-ил]этил]морфолин в виде твердого вещества. Выход: 4,5 г (86%). Масс-спектр,  $m/z=353$ . Данные ЯМР соответствовали предлагаемой структуре. Аналитически вычислено для  $C_{20}H_{21}FN_4O$ : C 68,16; H 6,01; N 15,90. Установлено: C 68,20; H 6,21; N 15,80.

Соединение примера А-217 было получено в соответствии с химическим методом, представленным на схеме XVI.

Пример А-217

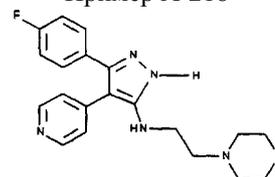


3-(4-Фторфенил)-1-метил-α-фенил-4-(4-пиридинил)-1H-пиразол-5-метанол. К твердому магнию (60 мг, 5 ммоль) в атмосфере азота добавляли раствор 4-[5-бром-3-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил] пиридина (450 мг, 1,35 ммоль) (полученного в соответствии с примером А-214) в тетрагидрофуране (7 мл). Полу-

ченную смесь нагревали при температуре 40°C в течение 2 ч. Добавляли бензальдегид (1 мл). Полученную смесь нагревали при температуре 45°C в течение 2 ч. Упомянутую смесь резко охлаждали HCl (10 мл, 1N) и промывали этилацетатом. Полученный водный кислотный слой подщелачивали и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой промывали водой, рассолом, сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением остатка. Упомянутый остаток очищали гель-хроматографированием на колонках с получением упомянутого целевого соединения (59 мг, 12% выход). Масс-спектрокопия:  $m/z=360$  (M+1); Данные ЯМР соответствовали предлагаемой структуре. Аналитически вычислено для  $C_{22}H_{18}N_2OF \cdot 0,6 EtOAc$ : C 71,1; H 5,6; N 10,2. Установлено: C 70,9; H 5,47; N 10,2.

Соединение примера А-218 было получено в соответствии с химическим методом, представленным на схеме XVII.

Пример А-218

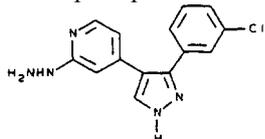


N-[5-(4-Фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1H-пиразол-3-ил]-4-морфолинэтанамин.

Упомянутый исходный деоксibenзоин, полученный на этапе 1 примера А-208, 4-фторбензоил-4'-пиридилметан, (1,0 г, 0,0046 моль), растворяли в 10 мл диметилформамида и охлаждали до температуры -10°C (смесь сухого льда и водного раствора изопропанола). Одной порцией добавляли N-хлорсукцинимид (0,62 г, 0,0046 моль), поддерживая температуру на уровне -10°C. Через 5 мин одной порцией при температуре 0°C добавляли тиосемикарбазид (0,0046 моль) и полученную смесь выдерживали с медленным нагреванием до температуры окружающей среды в течение 1 ч. После перемешивания в течение ночи, упомянутый растворитель удаляли при высоком разрежении, добавляли воду и толуол (по 25 мл) и тщательно перемешивали. Полученный толуоловый слой отделяли, полученный водяной слой (начальный pH 5,5) обрабатывали бикарбонатом до pH 8. Полученный мелкозернистый осадок отфильтровывали и промывали водой, толуолом и эфиром. Завершающее смешивание с эфиром (25 мл) обеспечило получение твердого вещества грязно-белого цвета, N-[5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1H-пиразол-3-ил]-4-морфолинэтанамин, которое повторно отфильтровывали и сушили.

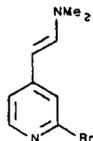
Масс-спектрокопия,  $m/z$ : 368 (основной пик). Аналитически вычислено для  $C_{20}H_{22}FN_5O$ : C 65,38; H 6,04; N 19,06. Установлено: C 64,90; H 5,92; N 18,67.

## Пример А-219



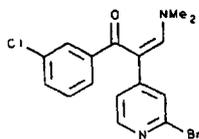
4-[3-(3-Хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-  
2(1Н)-пиридинона гидразон.

Этап 1. Получение (Е)-2-(2-бром-4-пиридирил)-N,N-димилэтенамина.



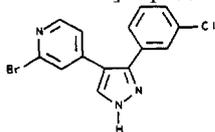
4-Метил-2-бромпиридин (1,0 г, 5,8 ммоль) и *t*-бутоксисбис-(диметиламино)метан (5 мл) нагревали до температуры 150°C в течение 16 ч. 4-Метил-2-бромпиридин был получен, как описано в работе Б. Эджера (B. Adger) и других, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, стр. 2791-2796 (1988), которая включена в настоящее описание в качестве ссылки. Содержимое испаряли и полученный остаток растворяли в этилацетате и промывали водой. Полученный органический слой сушили над сульфатом магния и растворитель удаляли *in vacuo* с получением 1,0 г (Е)-2-(2-бром-4-пиридирил)-N,N-димилэтенамина в виде масла, пригодного для использования на этапе 2.

Этап 2. Получение (Z)-2-(2-бром-4-пиридирил)-1-(3-хлорфенил)-3-(диметиламино)-2-пропен-1-она.



Упомянутый продукт этапа 1 (1,0 г, 4,4 моль) растворяли в метилхлориде (15 мл). При температуре 0°C вначале добавляли триэтиламин (900 мг, 8,8 ммоль), затем 3-хлорбензоилхлорид (350 мг, 4,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 16 ч. Растворитель выпаривали *in vacuo*, полученный остаток растворяли в эфире (25 мл), смешивали с сульфатом магния (500 мг) и силикагелем (500 мг) и фильтровали. Эфир выпаривали, полученный остаток подвергали гель-хроматографированию с использованием смесей ацетона и метилхлорида в качестве элюентов с получением 670 мг упомянутого продукта, (Z)-2-(2-бром-4-пиридирил)-1-(3-хлорфенил)-3-(диметиламино)-2-пропен-1-она, в вице стекла, который использовали на этапе 3 без дополнительной очистки.

Этап 3. Получение 2-бром-4-[3-(3-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридина.

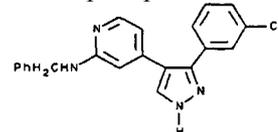


Раствор продукта этапа 2 (650 мг, 1,8 ммоль) и моногидрата гидразина (100 мг) в этаноле (10 мл) нагревали в колбе с обратным холодильником при температуре перегонки в течение 24 ч. Растворитель выпаривали, полученный остаток подвергали гель-хроматографированию с использованием смесей этилацетата и толуола в качестве элюентов с получением 2-бром-4-[3-(3-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридина (190 мг, 31%) в виде масла:

Аналитически вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrClN<sub>3</sub>: С 50,25; Н 2,71; N 12,56. Установлено: С 50,10; Н 2,60; N 12,40.

При дальнейшем элюировании смесями этилацетата и метанола получили 4-[3-(3-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2(1Н)-пиридинона гидразон (190 мг, 36%) в виде кристаллического твердого вещества: точка плавления 163-164°C; Масс-спектрокопия (М<sup>+</sup>Н): 286. Аналитически вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>Cl: С 58,85; Н 4,23; N 24,51. Установлено: С 58,53; Н 4,28; N 24,87.

## Пример А-220

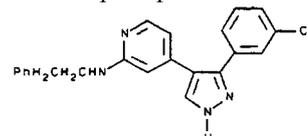


4-[3-(3-Хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-(фенилметил)-2-пиридинамин.

Раствор бромпиридинового соединения, полученного на этапе 3 примера А-219 (150 мг, 0,5 ммоль) в бензилаmine (5 мл) нагревали при температуре 175°C в течение шести часов. После охлаждения избыточное количество бензиламина удаляли перегонкой под высоким вакуумом и к полученному остатку добавляли этилацетат. После промывания полученной органической фазы водой и высушивания над сульфатом магния, упомянутый растворитель удаляли *in vacuo* и полученный остаток подвергали гель-хроматографированию с использованием смесей этилацетата и толуола с получением 4-[3-(3-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-(фенилметил)-2-пиридинамина (110 мг, 61%) в виде твердого вещества, точка плавления 179-180°C.

Аналитически вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>: С 69,90; Н 4,75; N 15,53. Установлено: С 69,69; Н 4,81; N 15,11.

## Пример А-221



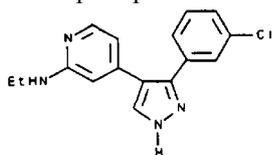
4-[3-(3-Хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-(фенилэтил)-2-пиридинамин.

Раствор бромпиридинового соединения, полученного на этапе 3 примера А-219 (250 мг, 0,75 ммоль) в фенэтилаmine (5 мл) нагревали при температуре 175°C в течение шести часов в атмосфере азота. Избыточное количество амина

удаляли перегонкой под высоким вакуумом и полученный остаток растворяли в этилацетате и промывали водой. После высушивания над сульфатом магния и удаления упомянутого растворителя, полученный остаток подвергали гель-хроматографированию с использованием смесей этилацетата и толуола с получением 4-[3-(3-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-(фенил-этил)-2-пиридинамина (230 мг, 81%) в виде твердого вещества, точка плавления 185-186°C.

Аналитически вычислено для  $C_{22}H_{19}ClN_4$ : С 70,49; Н 5,11; N 14,95. Установлено: С 70,29; Н 5,15; N 14,66.

#### Пример А-222



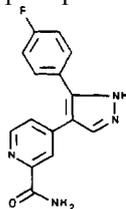
4-[3-(3-Хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-этил-2-пиридинамин.

Раствор бромпиридинового соединения, полученного на этапе 3 примера А-219 (300 мг, 0,9 ммоль) в этиламине (3,5 мл) и этаноле (5 мл) нагревали при температуре 150°C в герметизированной пробирке в течение 9 ч. Упомянутый растворитель удаляли *in vacuo*, полученный остаток подвергали гель-хроматографированию с использованием смеси этилацетата (70)/толуола (30) с получением 4-[3-(3-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-этил-2-пиридинамина (125 мг, 46%) в виде твердого вещества, точка плавления 186-187°C.

Аналитически вычислено для  $C_{16}H_{15}ClN_4$ : С, 64,32 Н, 7,06 18,75. Установлено: С 64,42; Н 7,01; N 18,45.

Соединения примеров А-223-А-226 были синтезированы в соответствии с химическими методами, описание которых было приведено ранее (в частности, на схеме XVIII), посредством отбора соответствующих исходных реактивов.

#### Пример А-223



4-[3-(4-Фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинкарбоксамид.

Этап 1. К суспензии 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридина (полученного, как описано в примере А-208) (8,8 г, 0,037 моль) в метилхлориде одной порцией при комнатной температуре добавляли *m*-хлорпероксибензойную кислоту (*m*CPBA). После перемешивания в течение 16 ч растворитель удаляли и полученный остаток обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Полученный осадок отфильтровывали, сушили на воздухе с

получением 8,2 г продукта в виде твердого вещества белого цвета (87%), точка плавления: 207-209°C.

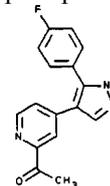
Этап 2. Получение 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинкарбонитрила.

К раствору упомянутого продукта этапа 1 (5,1 г, 0,02 моль) в 20 мл диметилформаида вначале добавляли триметилсилилцианид (2,5 г, 0,025 моль), затем раствор *N,N*-диметилкарбамоилхлорида (2,7 г, 0,025 моль) в 5 мл диметилформаида при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи основность полученной реакционной смеси повышали с помощью 200 мл 10% водного раствора карбоната калия. Полученную водную фазу экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали, полученный неочищенный продукт смешивали с гексаном и фильтровали с получением 4,3 г 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинкарбонитрила (90%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, точка плавления: 238-239°C.

Этап 3. Получение 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинкарбоксамид.

К раствору 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинкарбонитрила из этапа 2 (0,45 г, 0,0017 моль) в 10 мл диметилсульфоксида добавляли пероксид водорода (0,24 мл 30% водного раствора, 1,7 ммоль) и карбоната калия (0,04 г, 0,4 ммоль) при температуре 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч с выдерживанием до нагревания до комнатной температуры. Добавляли воду, полученный осадок отфильтровывали и сушили на воздухе с получением 0,32 г 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинкарбоксамид в виде твердого вещества белого цвета (67% выход), точка плавления 230-231°C. Аналитически вычислено для  $C_{15}H_{11}FN_4O$ : С 63,83; Н 3,93; N 19,85. Установлено: С 63,42; Н 3,66; N 19,58.

#### Пример А-224



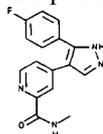
Метил 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинкарбоксилат.

К суспензии 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинкарбоксамид, полученного в соответствии с примером А-223 (2,9 г, 0,01 моль) в 50 мл метанола прикапывали *N,N*-диметилформаиддиметилацеталь (3,67 г, 0,03 моль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и нагревали в колбе с обратным холодильником при температуре перегонки в течение 4 ч. После охлаждения полученный осадок отфильт-

ровывали и сушили на воздухе с получением 2,0 г метил 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинкарбоксилата в виде твердого вещества белого цвета (69% выход), точка плавления: 239-241°C.

Аналитически вычислено для  $C_{16}H_{12}FN_3O_2$ : С 64,64; Н 4,07; N 14,13. Установлено: С 64,36; Н 4,10; N 14,27.

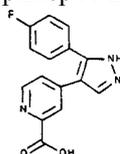
#### Пример А-225



4-[3-(4-Фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид.

Смесь 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинкарбоксилата, полученного в соответствии с примером А-224 (0,45 г, 1,5 ммоль) и 20 мл метиламина (40% водный раствор) нагревали при температуре 120°C в герметизированной пробирке в течение 16 ч. После охлаждения добавляли воду, полученную водную фазу экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали с получением 0,4 г 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид в виде твердого вещества белого цвета, точка плавления 88-89°C. Аналитически вычислено для  $C_{16}H_{13}FN_4O \cdot 0,1+0,4 H_2O$ : С 63,32; Н 4,58; N 18,46. Установлено: С 63,10; Н 4,62; N 18,35.

#### Пример А-226



4-[3-(4-Фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинкарбоновая кислота.

К раствору 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинкарбоксилата, полученного в соответствии с примером А-224 (0,90 г, 0,003 моль) в 10 мл этанола добавляли раствор гидроксида натрия (0,24 г, 0,006 моль) в 5 мл воды. Полученную реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником при температуре перегонки в течение 10 ч. После удаления растворителя полученный остаток растворяли в воде и подкисляли раствором лимонной кислоты до pH 5. После этого полученную водную фазу экстрагировали этилацетатом, полученную органическую фазу сушили над сульфатом магния и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали посредством обработки эфиром с получением 0,62 г 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинкарбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (73% выход), точка плавления: 245°C (с разложением). Аналитически вычислено для  $C_{15}H_{10}FN_3O + 0,2 H_2O$ : С 62,80; Н 3,65; N 14,65. Установлено: С 62,77; Н 3,42; N 14,58.

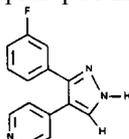
В табл. 3 представлены дополнительные соединения, соответствующие настоящему изобретению, которые были получены согласно одной либо нескольким из вышеприведенных реакционных схем (в частности, схем IX-XVIII). В табл. 3 представлены также конкретная либо конкретные схемы синтеза, а также результаты масс-спектрографии и элементного анализа каждого соединения.

Таблица 3

Пример	Общая	Масс-спектро-скопия	Микроанализ							добавлена вода	добавлен EtOAc
			Проце-дура	М+1	С вычис-лено	С установ-лено	Н вычис-лено	Н установ-лено	N вычис-лено		
A-227	IX	240		69	69	4,3	4,6	17,2	16,8	0,25	
A-228	IX	266		65,69	65,69	4,41	4,33	15,32	14,98		
A-229	XI	254		70,6	70,6	4,8	4,5	16,5	16,3		
A-230	IX	256		65,76	65,48	3,94	3,78	16,43	16,52		
A-231	XI	280		64,18	63,95	4,39	4,31	13,86	13,90		
A-232	XI	271		66,79	66,79	4,48	4,24	15,58	15,32		
A-233	XI	284		66,9	66,8	5	5	14,6	14,9	0,2	
A-234	XI	270		65,9	65,6	4,6	4,6	15,4	15,4	0,2	
A-235	XI	264		77	76,7	6,5	6,5	15,8	15,7	0,1	
A-236	IX	221		75,38	75,44	5,06	5,1	18,84	19	0,1	
A-237	IX	290		61,52	61,67	3,58	3,51	14,35	14,32		
A-238	XI	304		63,36	63,28	3,99	3,91	13,85	13,83		
A-239	IX	258		65,37	65,39	3,53	3,52	16,33	16,31		
A-240	IX	274		61,44	61,14	3,31	3,01	15,35	14,95		
A-241	IX	300		56,02	55,99	3,36	3,26	14,00	14,01		
A-242	XI	272		66,42	66,41	4,09	4,04	15,49	15,32		
A-243	XI	314		57,34	57,22	3,85	3,68	13,37	13,27		
A-244	IX	342		76,39	76,16	4,81	4,51	12,31	12,05	0,25	
A-245	XII	341		64,89	64,65	6,36	6,17	15,93	15,82	0,6	
A-246	XII	391		66,08	66,18	5,04	5,56	14,01	12,26	0,5	
A-247	XII	362		64,46	64,16	4,65	4,34	18,79	18,65	0,6	
A-249	XII	258		64,91	64,84	3,58	3,63	16,22	15,98	0,1	

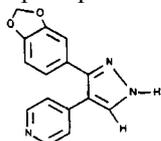
A-250	IX	348	48,44	48,07	2,9	2,82	12,1	12,01		
A-251	XI	362	49,88	49,89	3,35	3,51	11,63	11,54		
A-252	XI	304	63,36	63,34	3,99	3,96	13,85	13,81		
A-253	XII	377	68,24	68,17	5	4,71	14,47	14,34	0,6	
A-254	XII	363	66,31	66,12	4,77	4,31	14,73	14,6	1	
A-215	XIV	265	67,3	67,4	3,5	3,4	20,9	20,7	0,2	
A-255	XII	298	64,63	64,64	5,42	5,41	23,55	23,32		
A-256	XI	272	66,42	66,58	4,09	4,26	15,49	14,78		
A-257	IX	276	60,11	60,4	3,06	3,18	15,02	14,73	0,25	
A-258	IX	254								
A-259	XI	268	71,89	71,63	5,28	5,24	15,72	15,84		
A-260	X	290	62,28	62,41	3,48	3,48	14,53	14,51		
A-261	X,XV	311	69,26	69,2	6,2	6,25	17,95	17,89	0,1	
A-262	XI	376	72,71	72,5	5,17	4,98	11,06	10,99	0,25	
A-263	XII	428	70,81	70,59	6,28	6,45	15,88	15,08	0,75	
A-264	XII	326	63,79	63,76	6,39	6,09	20,66	20,45	0,75	
A-265	IX	400	66,18	66,77	4,1	4,23	16,78	15,83	1	
A-266	XII	368	62,32	62,38	6,28	6,5	18,17	17,56	1	
A-267	XI	302	62,66	62,85	4,47	4,34	13,7	13,53	0,4	
A-268	XII	349	62,9	63,2	5,2	4,8	22,7	22,5	0,75	0,1
A-269	XI, XV	371	61,85	61,84	5,71	5,24	14,42	14,17	1	
A-270	XI, XV	404	70,66	70,7	4,82	4,61	10,3	10,15	0,25	
A-271	XI, XV	329	65,8	65,3	5,5	5,6	17,1	16,8		
A-272	XI	406	69,95	70,13	5,35	5,28	10,14	9,89	0,5	
A-273	XI	354	66,9	67,2	6,9	6,6	19,1	18,7	0,2	0,1
A-274	XI, XII, XV	434	63,6	63,1	6,3	5,8	14,4	14	2	0,2
A-275	XI, XV	433	70,44	70,74	6,18	6,3	12,64	12,05	0,6	
A-276	XI, XII, XV	476	65,9	66,2	6,1	6,1	13,3	13,6	0,5	0,5
A-277	XII	338	61,11	63,02	6,48	6,39	18,75	16,61		
A-278	XI, XV	357	64,2	63,8	6,5	6	15	14,8	1	
A-279	XI, XII, XV	462	67,4	67,1	6,7	6,2	13,6	13,7	0,6	0,5
A-280	XII	299	61,27	61,47	5,37	5,11	17,86	17,21	0,9	
A-281	XII	313	64,63	64,94	5,55	5,63	17,73	17,48	0,2	
A-282	XII	313	64,63	64,81	5,55	5,43	17,73	17,38	0,3	
A-283	XI, XII	407	67,2	67	5	5,2	13,6	13,2	0,25	
A-284	XI, XV	339	70	70,3	6,9	6,9	16,3	16,2	0,25	
A-285	XI, XII, XV	476	68,2	68,5	5,7	6,2	14,7	13,6		
A-286	XVII	382	59,77	59,69	6,81	6,56	16,6	16,65	2,25	
A-287	XVII	340	56,07	56,26	7,31	7,1	17,21	17,27	3,75	
A-288	XVII	293	69,42	69,4	4,52	4,6	19,05	19,09	0,1	
A-289	XI, XII	407	68	67,5	5	4,5	13,8	13,5		
A-290	XI, XII	407	64	64,5	5,3	4,9	13	12,4	1,4	
A-291	IX	290	74,7	74,9	4,2	4,2	14,5	14,5		
A-292	XVII	326	61,22	61,46	4,77	4,53	16,8	16,97	0,4	
A-293	XVII	313	55,75	55,98	4,85	4,02	16,25	16,37	1,8	
A-294	XI	278	73,6	73,2	4,4	4,2	15,2	15		
A-295	XI	278	67,9	67,7	4,9	4,3	14	13,7	1,3	
A-296	IX		70,3	70,4	4,5	4,7	25,2	25,4		
A-297	IX		57,9	57,7	3,1	2,9	14,5	14,5		

Пример А-227



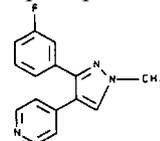
4-[3-(3-Фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил] пиридин.

Пример А-228



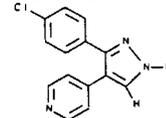
4-[3-(1,3-Бензодиоксол-5-ил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин

Пример А-229



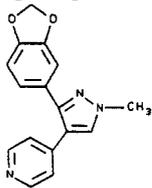
4-[3-(3-Фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-230



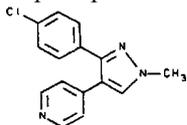
4-[3-(4-Хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-231



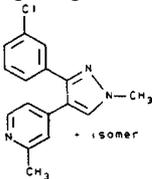
4-[3-(1,3-Бензодиоксол-5-ил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-232



4-[3-(4-Хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

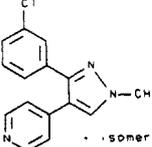
Пример А-233



isomer - изомер

4-[3-(3-Хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]-2-метилпиридин и 4-[5-(3-хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]-2-метилпиридин.

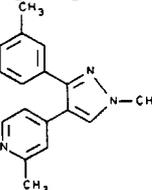
Пример А-234



isomer - изомер

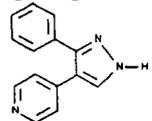
4-[3-(3-Хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин и 4-[5-(3-хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-235



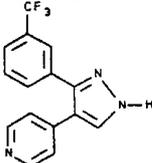
2-Метил-4-[1-метил-3-(или 5)-(3-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-236



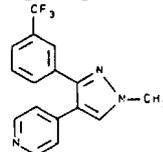
4-(3-Фенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-237



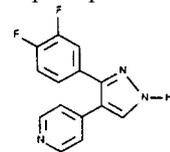
4-[3-[3-(Трифторметил)фенил]-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-238



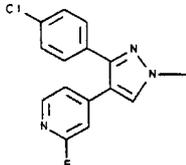
4-[1-Метил-3-[3-(трифторметил)фенил]-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-239



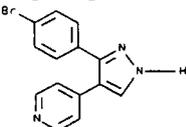
4-[3-(3,4-Дифторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-240



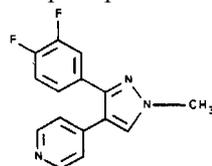
4-[3-(4-Хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-фторпиридин.

Пример А-241



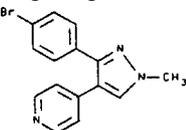
4-[3-(4-Бромфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-242



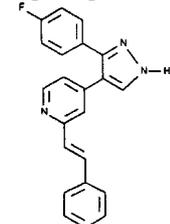
4-[3-(3,4-Дифторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-243



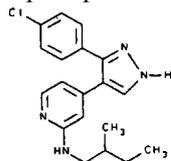
4-[3-(4-Бромфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-244



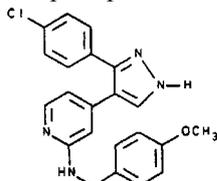
(Е)-4-[3-(4-Фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-(2-фенилэтенил)пиридин.

Пример А-245



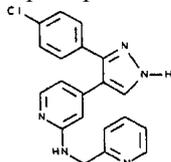
S  
(S)-4-[3-(4-Хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-  
N-(2-метилбутил)-2-пиридиламин.

Пример А-246



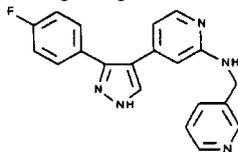
4-[3-(4-Хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-  
[(4-метоксифенил)метил]-2-пиридиламин.

Пример А-247



N-[4-[3-(4-Хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-  
2-пиридилил]-2-пиридинметанамин.

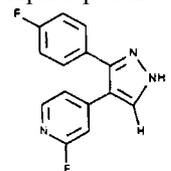
Пример А-248



N-[4-[3-(4-Фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-  
2-пиридилил]-2-пиридинметанамин.

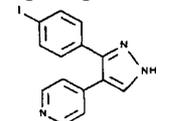
Аналитически вычислено: С 41,12; Н 3,58;  
N 9,22. Установлено: С 41,74; Н5,05; N 11,11.

Пример А-249



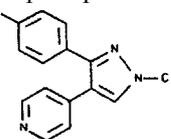
2-Фтор-4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-  
ил]пиридин.

Пример А-250



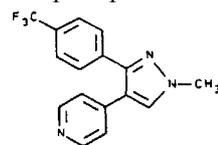
4-[3-(4-Иодфенил)-1Н-пиразол-4-  
ил]пиридин.

Пример А-251



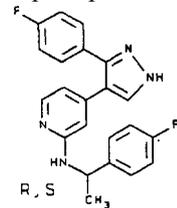
4-[3-(4-Иодфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-  
ил]пиридин.

Пример А-252



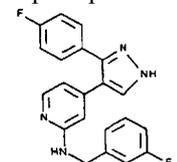
4-[1-Метил-3-[4-(трифторметил)фенил]-  
1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-253



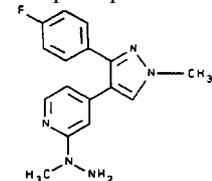
N-[1-(4-Фторфенил)этил]-4-[3-(4-фторфе-  
нил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридиламин.

Пример А-254



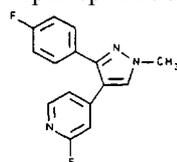
N-[(3-Фторфенил)метил]-4-[3-(4-фторфе-  
нил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридиламин.

Пример А-255



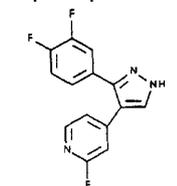
4-[3-(4-Фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-  
ил]-2-(1-метилгидразино)пиридин.

Пример А-256



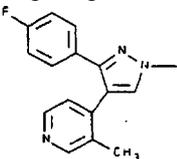
2-Фтор-4-[3-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-  
пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-257



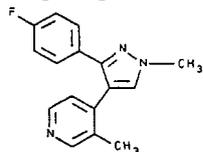
4-[3-(3,4-Дифторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-  
2-фторпиридин.

Пример А-258



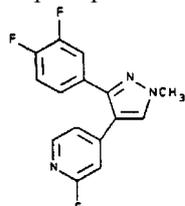
4-[3-(4-Фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-метилпиридин.

Пример А-259



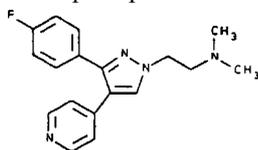
4-[3-(4-Фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]-3-метилпиридин.

Пример А-260



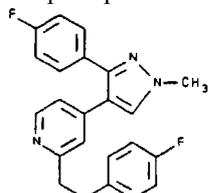
4-[3-(3,4-Дифторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]-2-фторпиридин.

Пример А-261



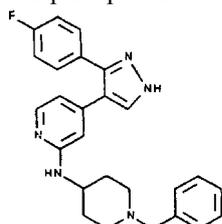
3-(4-Фторфенил)-N,N-диметил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-1-этанамин.

Пример А-262



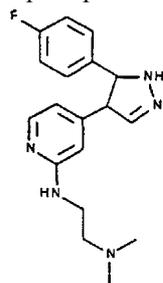
2-[2-(4-Фторфенил)этил]-4-[3-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-263



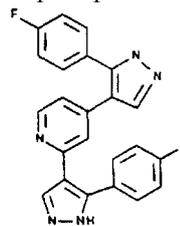
4-[3-(4-Фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-(1-(фенилметил)-4-пиперидинил)-2-пиримидин.

Пример А-264



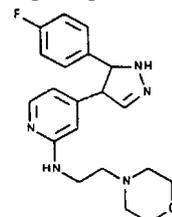
N'-[4-[3-(4-Фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинил]-N,N-диметил-1,2-этандиамин.

Пример А-265



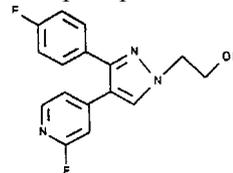
2,4-бис[3-(4-Фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-266



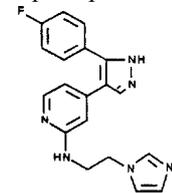
N-[4-[3-(4-Фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинил]-4-морфолинэтанамин.

Пример А-267



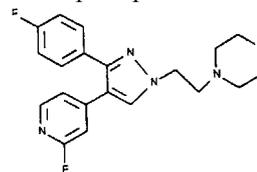
3-(4-Фторфенил)-4-(2-фтор-4-пиридинил)-1Н-пиразол-1-этанол.

Пример А-268



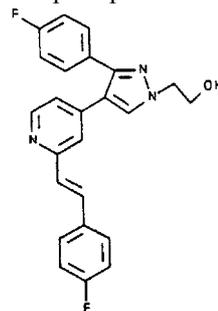
4-[3-(4-Фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-[2-(1Н-имидазол-1-ил)этил]-2-пиридинамин.

Пример А-269



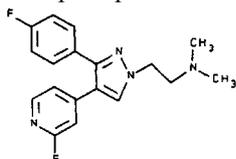
4-[2-[3-(4-Фторфенил)-4-(2-фтор-4-пиридинил)-1Н-пиразол-4-ил]этил]морфолин.

Пример А-270



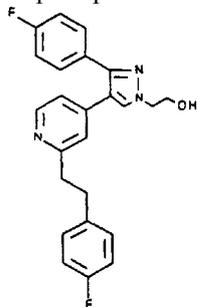
(E)-3-(4-Фторфенил)-4-[2-[2-(4-фторфенил)этинил]-4-пиридинил]-1Н-пиразол-1-этанол.

Пример А-271



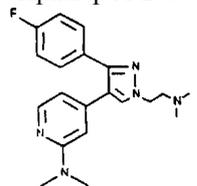
3-(4-Фторфенил)-4-(2-фтор-4-пиридинил)-  
N,N-диметил-1H-пиразол-1-этанамин.

Пример А-272



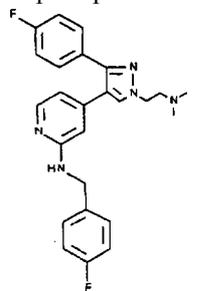
3-(4-Фторфенил)-4-[2-[2-(4-фторфенил)  
этил]-4-пиридинил]-1H-пиразол-1-этанол.

Пример А-273



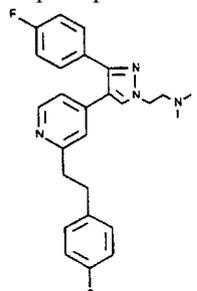
4-[1-[2-(Диметиламино)этил]-3-(4-фтор-  
фенил)-1H-пиразол-4-ил]-N,N-диметил-2-пиридинамин.

Пример А-274



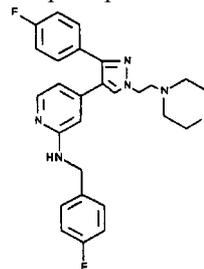
4-[1-[2-(Диметиламино)этил]-3-(4-фтор-  
фенил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[(4-фторфенил)метил]-2-пиридинамин.

Пример А-275



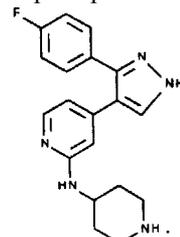
3-(4-Фторфенил)-4-[2-[2-(4-фторфенил)  
этил]-4-пиридинил]-N,N-диметил-1H-пиразол-1-этанамин.

Пример А-276



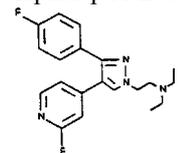
N-[(4-Фторфенил)метил]-4-[3(или 5)-(4-  
фторфенил)-1-[2-(4-морфолинил)этил]-1H-пи-  
разол-4-ил]-2-пиридинамин.

Пример А-277



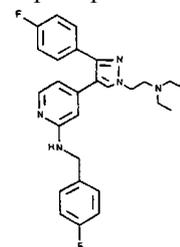
4-[3-(4-Фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-N-4-  
пиперадинил-2-пиридинамин.

Пример А-278



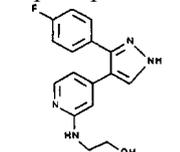
N,N-Диэтил-3-(4-фторфенил)-4-(2-фтор-4-  
пиридинил)-1H-пиразол-1-этанамин.

Пример А-279



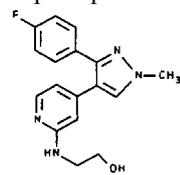
4-[1-[2-(Диэтиламино)этил]-3-(4-фтор-  
фенил)-1H-пиразол-1-ил]-N-[(4-фторфенил)метил]-2-пиридинамин.

Пример А-280



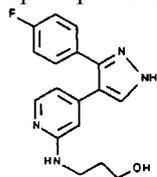
2-[[4-[3-(4-Фторфенил)-1H-пиразол-1-ил]-  
2-пиридинил]амино]этанол.

Пример А-281



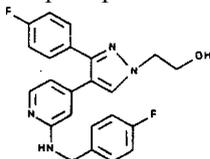
2-[[4-[3-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-  
пиразол-4-ил]-2-пиридинил]амино]этанол.

Пример А-282



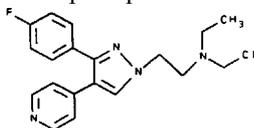
3-[[4-[3-(4-Фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинил]амино]-1-пропанол.

Пример А-283



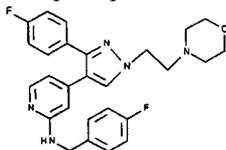
3(либо 5)-(4-Фторфенил)-4-[2-[[4-фторфенил]метил]амино]-4-пиридинил]-1Н-пиразол-1-этанол.

Пример А-284



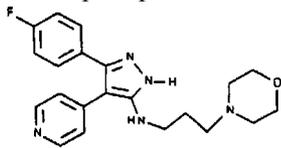
N,N-Диэтил-3-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-1-этанамин.

Пример А-285



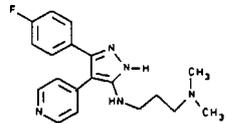
N-[[4-Фторфенил]метил]-4-[3-(4-фторфенил)-1-2-(4-морфолинил)этил]-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинамин.

Пример А-286



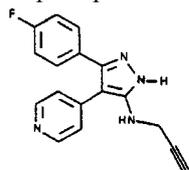
N-[5-(4-Фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]-4-морфолинпропанамин.

Пример А-287



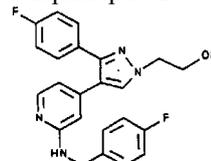
N'-[5-(4-Фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]-N,N-диметил-1,3-пропандиамин.

Пример А-288



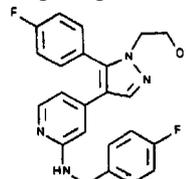
5-(4-Фторфенил)-N-2-пропинил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин.

Пример А-289



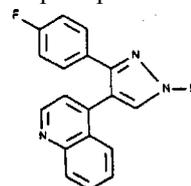
3-(4-Фторфенил)-4-[2-[[4-фторфенил]метил]амино]-4-пиридинил]-1Н-пиразол-1-этанол.

Пример А-290



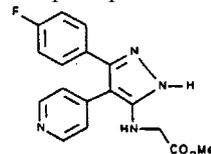
5-(4-Фторфенил)-4-[2-[[4-фторфенил]метил]амино]-4-пиридинил]-1Н-пиразол-1-этанол.

Пример А-291



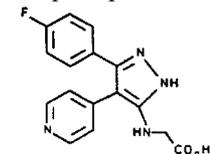
4-[3-(4-Фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]хинолин.

Пример А-292



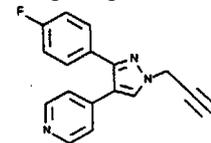
N-[5-(4-Фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]глицина метиловый эфир.

Пример А-293



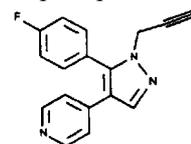
N-[5-(4-Фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]глицин.

Пример А-294



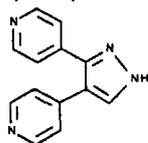
4-[3-(4-фторфенил)-1-(2-пропинил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-295



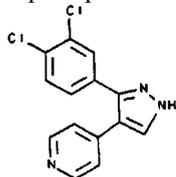
4-[5-(4-Фторфенил)-1-(2-пропинил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

Пример А-296



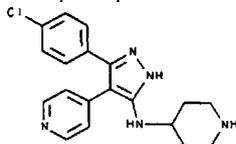
4,4'-(1H-Пиразол-3,4-диил)бис[пиридин].

Пример А-297



4-[3-(3,4-Дихлорфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиридин.

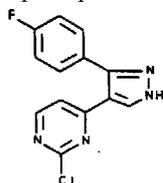
Пример А-298



N-[5-(4-Хлорфенил)-4-(4-пиридилил)-1H-пиразол-3-ил]-4-(4-пиперидинамин.

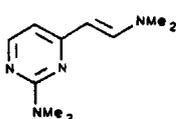
Пиримидинзамещенные соединения примеров А-299-А-312 были синтезированы в соответствии с химическими методами, описание которых было приведено на схемах I-XVIII), посредством отбора соответствующих исходных реактивов.

Пример А-299



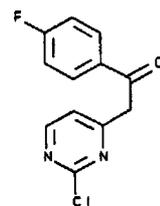
2-Хлор-4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин.

Этап 1



Смесь 2,6-дихлор-4-метилпиримидина (5,0 г, 0,031 моль), триэтиламина (6,23 г, 0,062 моль) и каталитического количества 5% Pd/C в 100 мл тетрагидрофурана гидрогенизировали в аппарате Парра при давлении 40 фунтов/дюйм<sup>2</sup> (2,812 кг/см<sup>2</sup>) при комнатной температуре. Через 0,5 ч упомянутый катализатор отфильтровывали и полученный фильтрат концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали гель-хроматографированием (смесь этилацетата/ гексана, 3:7) с получением 2,36 г продукта в виде кристаллов бледно-желтого цвета (50% выход); точка плавления 47-49°C.

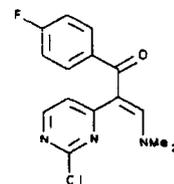
Этап 2. Получение 2-(2-хлор-4-пиримидинил)-1-(4-фторфенил)этанона.



2-(2-Хлор-4-пиримидинил)-1-(4-фторфенил)этанон.

К раствору диизопропиламида лития (полученного из BuLi (0,045 моль) и диизопропиламина (0,048 моль) в тетрагидрофуране) при температуре -78°C медленно в течение 30 мин добавляли раствор соединения, полученного на этапе 1, (5,5 г, 0,037 моль), в тетрагидрофуране. Через 1 ч добавляли раствор этил 4-фторбензоата (7,62 г, 0,045 моль) в тетрагидрофуране, полученную реакцию смесь перемешивали в течение ночи и выдерживали с нагреванием до комнатной температуры. Добавляли воду, полученную водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали и полученный неочищенный продукт очищали гель-хроматографированием (смесь этилацетата/ гексана, 3:7) с получением 4,78 г твердого вещества желтого цвета (51% выход), точка плавления: 112-113°C.

Этап 3. Получение (Е)-2-(2-хлор-4-пиримидинил)-3-(диметиламино)-1-(4-фторфенил)-2-пропен-1-она.



(Е)-2-(2-Хлор-4-пиримидинил)-3-(диметиламино)-1-(4-фторфенил)2-пропен-1-он.

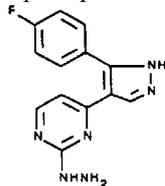
Смесь соединения, полученного на этапе 2 (4,7 г, 0,017 моль), в 100 мл диметилформамид-диметилацетата перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Избыток диметилформамиддиметилацетата удаляли под вакуумом с получением 4,5 г неочищенного продукта в виде густого масла коричневого цвета, которое использовалось без дополнительной очистки.

Этап 4. Получение 2-хлор-4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидина.

Раствор соединения, полученного на этапе 3 (4,4 г), и гидрата гидразина (0,82 г, 0,014 моль) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осадок желтого цвета отфильтровывали, собирали и сушили на воздухе с получением 1,85 г 2-хлор-4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидина в виде твердого вещества желтого цвета, точка плавления: 204-205°C;

Аналитически вычислено для  $C_{13}H_8ClFN_4$ : С 56,84; Н 2,94; N 20,40; Cl 12,91. Установлено: С 56,43; Н 2,76; N 20,02; Cl 12,97.

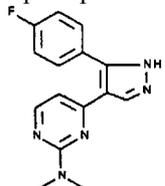
Пример А-300



4-[3-(4-Фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2(1Н)-пиримидинона гидразон.

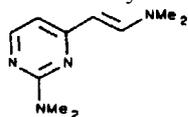
Раствор соединения, полученного на этапе 3 примера А-299 (1,5 г), и гидрата гидразина (5 мл) в этаноле нагревали в колбе с обратным холодильником при температуре перегонки в течение ночи. После охлаждения полученной реакционной смеси упомянутый растворитель удаляли. Полученный остаток распределяли между этилацетатом и водой. Полученную органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали и полученный неочищенный продукт очищали перекристаллизацией из смеси этилацетата и гексана с получением 0,5 г продукта, 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2(1Н)-пиримидинона гидразона, в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (38% выход), точка плавления: 149-150°C. Аналитически вычислено для  $C_{13}H_{11}FN_6$ : С 57,77; Н 4,10; N 31,10. Установлено: С 57,70; Н 4,31; N 30,73.

Пример А-301



4-[3-(4-Фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N,N-диметил-2-пиримидинамин.

Этап 1. Получение



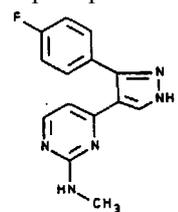
Раствор соединения, полученного на этапе 2 примера А-299 (3,0 г, 0,02 моль), и трет-бутилбис(диметиламино)метана (10,45 г, 0,06 моль) в 40 мл диметилформаида перемешивали при температуре 110°C в течение ночи. После удаления под вакуумом упомянутого растворителя добавляли воду и осуществляли экстрагирование этилацетатом. Полученный органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали и очищали перекристаллизацией из смеси этилацетата и гексана с получением 1,23 г твердого продукта желтого цвета (32% выход), точка плавления: 76-77°C.

Аналитически вычислено для  $C_{10}H_{16}N_4$ : С 62,47; Н 8,39; N 29,14. Установлено: С 62,19; Н 8,58; N 29,02.

Этап 2. Получение 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N,N-диметил-2-пиримидинамина.

К раствору соединения, полученного на этапе 1 настоящего примера (1,2 г, 0,0064 моль), и триэтиламина (0,65 г, 0,0064 моль) в 10 мл толуола прикапывали 4-фторбензоилхлорид. Полученную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником при температуре перегонки в течение 10 ч и упомянутый растворитель удаляли. Полученный остаток распределяли между этилацетатом и водой. Полученный органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали и полученный неочищенный продукт (1,6 г) растворяли в 50 мл этанола. Раствор обрабатывали гидратом гидразина (0,36 г, 0,006 моль) и полученную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником при температуре перегонки в течение 2 ч. После удаления этанола полученный остаток распределяли между водой и этилацетатом. Полученную органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали и полученный неочищенный продукт очищали гель-хроматографированием (смесь этилацетата/ гексана, 1:1) с получением 0,6 г продукта, 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N,N-диметил-2-пиримидинамина, в виде твердого вещества желтого цвета (33% выход), точка плавления: 155-156°C. Аналитически вычислено для  $C_{15}H_4FN_5$ : С 63,59; Н 4,98; N 24,72. Установлено: С 63,32; Н 4,92; N 24,31.

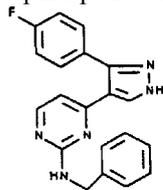
Пример А-302



4-[3-(4-Фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-метил-2-пиримидинамин.

Суспензию 2-хлор-4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидина, полученного согласно примеру А-299 (0,3 г, 0,0011 моль), в 10 мл метиламина (40% водный раствор) нагревали в герметизированной пробирке при температуре 100°C в течение ночи. После этого полученную смесь охлаждали при комнатной температуре, полученный осадок фильтровали и сушили на воздухе с получением 0,2 г продукта, 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-метил-2-пиримидинамина, в виде твердого вещества белого цвета (68% выход), точка плавления: 217-218°C; Аналитически вычислено для  $C_{14}H_{12}FN_5$ : С 62,45; Н 4,49; N 26,01. Установлено: С 62,58; Н 4,36; N 25,90.

Пример А-303

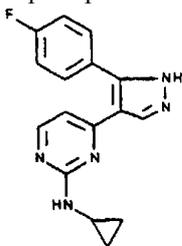


4-[3-(4-Фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-(фенилметил)-2-пиримидинамин.

Это соединение было синтезировано посредством нагревания 2-хлор-4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидина, полученного согласно примеру А-299, с бензиламином в колбе с обратным холодильником при температуре перегонки в течение ночи. Упомянутый продукт, 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-(фенилметил)-2-пиримидинамин, был получен в виде твердого вещества белого цвета с 95% выходом; точка плавления: 216-217°C.

Аналитически вычислено для  $C_{20}H_{16}FN_5$ : С 69,55; Н 4,67; N 20,28. Установлено: С 69,73; Н 4,69; N 19,90.

Пример А-304

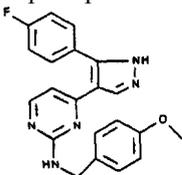


N-Циклопропил-4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиримидинамин.

Это соединение было синтезировано путем перемешивания 2-хлор-4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидина, полученного согласно примеру А-299, с избытком циклопропиламина в метаноле при температуре 50°C в течение 12 ч. Упомянутый продукт, N-циклопропил-4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиримидинамин, был получен в виде твердого вещества белого цвета с 26% выходом, точка плавления: 203-204°C.

Аналитически вычислено для  $C_{16}H_{14}FN_5$ : С 65,07; Н 4,78; N 23,71. Установлено: С 64,42; Н 4,82; N 23,58.

Пример А-305



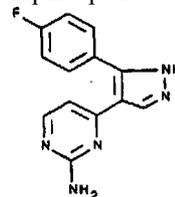
4-[3-(4-Фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-[(4-метоксифенил)метил]-2-пиримидинамин.

Это соединение было синтезировано посредством нагревания 2-хлор-4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидина, полученного согласно примеру А-299, в 4-метоксибензиламин в колбе с обратным холодильником при температуре перегонки в течение ночи.

Упомянутый продукт, 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-[(4-метоксифенил)метил]-2-пиримидинамин, был получен в виде твердого вещества грязно-белого цвета с 80% выходом, точка плавления: 183-185°C.

Аналитически вычислено для  $C_{21}H_{18}FN_5$ : С 67,19; Н 4,83; N 18,66. Установлено: С 67,01; Н 5,11; N 18,93.

Пример А-306

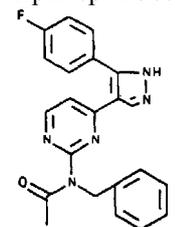


4-[3-(4-Фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиримидинамин.

Раствор 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-[(4-метоксифенил)метил]-2-пиримидинамина, полученного согласно примеру А-305 (0,35 г, 0,00093 моль), в 15 мл трифторуксусной кислоты нагревали в колбе с обратным холодильником при температуре перегонки в течение 16 ч. Растворитель удаляли и полученный остаток распределяли между этилацетатом и 1N гидроксидом аммиака. Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали и очищали гель-хроматографированием (этилацетат) с получением 0,14 г продукта, 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиримидинамина, в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (59% выход), точка плавления: 273-274°C.

Аналитически вычислено для  $C_{13}H_{10}FN_5 \cdot 0,25 H_2O$ : С 60,11; Н 4,07; N 26,96. Установлено: С 60,15; Н 3,82; N 26,38.

Пример А-307



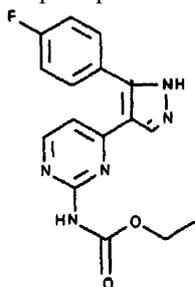
N-[4-[3-(4-Фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиримидинил]-N-(фенилметил)ацетамид.

К смеси 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-(фенилметил)-2-пиримидинамина, полученного согласно примеру А-303 (0,15 г, 0,00043 моль), 4-диметиламинопиридина (0,027 г, 0,00022 моль) и уксусного ангидрида (0,066 г, 0,00066 моль) в 10 мл тетрагидрофурана добавляли триэтиламин (0,053 г, 0,00052 моль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После удаления растворителя полученный остаток распределяли между этилацетатом и водой. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором  $NaHCO_3$ , промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и фильтровали.

Полученный фильтрат концентрировали и полученный неочищенный продукт смешивали с эфиром с получением 0,1 г продукта, N-[4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-2-пиримидинил]-N-(фенилметил)ацетамида, в виде твердого вещества белого цвета (60% выход), точка плавления: 176-178°C.

Аналитически вычислено для  $C_{22}H_{18}FN_{15}$ : С 68,21; Н 4,68; N 18,08. Установлено: С 67,67; Н 4,85; N 17,79.

Пример А-308

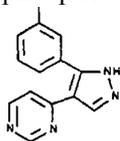


Этил [4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-2-пиримидинил]карбамат.

К суспензии 4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-2-пиримидинамина, полученного согласно примеру А-306 (0,26 г, 0,001 моль), в 5 мл пиридина прикапывали этилхлороформиат. После завершения добавления полученный прозрачный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Добавляли воду и полученную водную фазу экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали и полученный неочищенный продукт смешивали с эфиром с получением 0,15 г продукта, этил [4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-2-пиримидинил]карбамата, в виде твердого вещества белого цвета (46% выход), точка плавления: 163-165°C.

Аналитически вычислено для  $C_{16}H_{14}FN_5O_2$ : С 58,71; Н 4,31; N 21,04. Установлено: С 59,22; Н 4,51; N 21,66.

Пример А-309



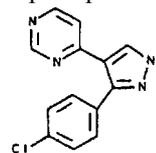
4-[3-(3-Метилфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин.

Это соединение было получено посредством такой же самой процедуры, что и описанная для примера А-208, за исключением того, что вместо 4-фторбензоил-4-пиридинилметана использовали 1-метил-3-(4'-пиримидинилацетил)бензол (полученный, как описано на этапе 1 примера А-19 из 4-метилпиримидина и метил 3-метилбензоата).

Аналитически вычислено для  $C_{14}H_{12}N_4$  (236,27): С 71,17; Н 5,12; N 23,71. Установлено: С 70,67; Н 5,26; N 23,53.

Точка плавления (дифференциальная сканирующая калориметрия): 151,67°C.

Пример А-310



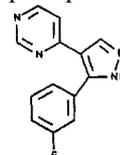
4-[3-(4-Хлорфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин.

Это соединение было получено в соответствии с химическими методами, описание которых было приведено на схемах VI и IX, посредством отбора соответствующего пиримидинового исходного материала вместо пиридинового исходного материала.

Аналитически вычислено для  $C_{13}H_9N_4Cl$ ·0,25M H<sub>2</sub>O: С 59,78; Н 3,67; N 21,45. Установлено: С 59,89; Н 3,32; N 21,56.

Точка плавления (дифференциальная сканирующая калориметрия): 218,17°C.

Пример А-311



4-[3-(3-Фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин.

Это соединение было получено в соответствии с химическими методами, описание которых было приведено на схемах VI и IX, посредством отбора соответствующего пиримидинового исходного материала вместо пиридинового исходного материала.

Аналитически вычислено для  $C_{13}H_9N_4F$  (240,24): С 64,99; Н 5,02; N 23,22. Установлено: С 64,78; Н 3,75; N 23,31.

Точка плавления (дифференциальная сканирующая калориметрия): 168,58°C.

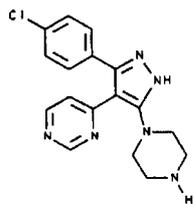
Пример А-312

4-[3-(4-Фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин.

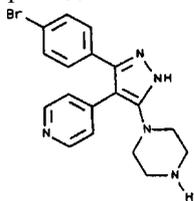
Это соединение было получено в соответствии с химическими методами, описание которых было приведено на схемах VI и IX, посредством отбора соответствующего пиримидинового исходного материала вместо пиридинового исходного материала.

Аналитически вычислено для  $C_{13}H_9N_4F$  (240,24): С 64,99; Н 3,78; N 23,32. Установлено: С 64,94; Н 3,56; N 23,44. Точка плавления (дифференциальная сканирующая калориметрия): 191,47°C.

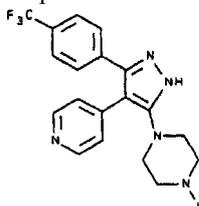
К числу дополнительных соединений, соответствующих настоящему изобретению, которые могут быть получены с помощью одной либо нескольких реакционных схем, представленных в данной заявке, относятся, однако, ими не ограничиваются, следующие:



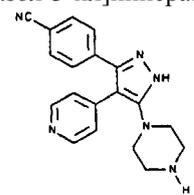
4-[3-(4-Хлорфенил)-5-(1-пиперазинил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин.



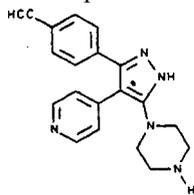
1-[5-(4-Бромфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]пиперазин.



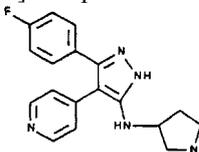
1-[4-(4-Пиридинил)-5-[4-(трифторметил)фенил]-1Н-пиразол-3-ил]пиперазин.



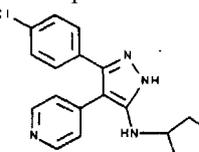
4-[5-(1-Пиперазинил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]бензонитрил.



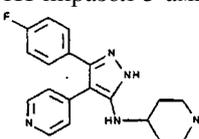
1-[5-(4-Этинилфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]пиперазин.



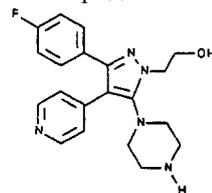
5-(4-Фторфенил)-4-(4-пиридинил)-N-3-пирролидинил-1Н-пиразол-3-амин.



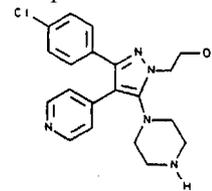
5-(4-Хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-N-3-пирролидинил-1Н-пиразол-3-амин.



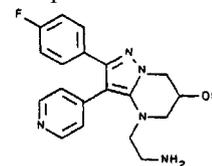
N-[5-(4-Фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]-4-пиперидинамин.



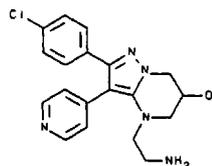
3-(4-Фторфенил)-5-(4-пиперазинил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-1-этанол.



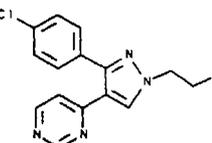
3-(4-Хлорфенил)-5-(1-пиперазинил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-1-этанол.



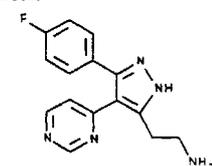
4-(2-Аминоэтил)-2-(4-фторфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-3-(4-пиридинил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ол.



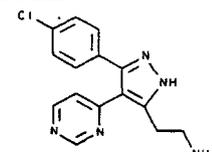
4-(2-Аминоэтил)-2-(4-хлорфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-3-(4-пиридинил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ол.



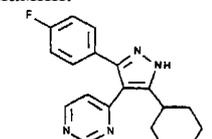
3-(4-Хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-1-этанол.



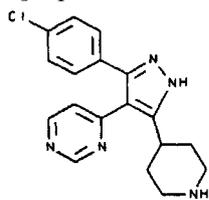
5-(4-Фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-этанамин.



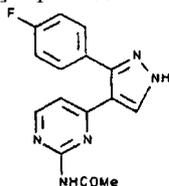
5-(4-Хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-этанамин.



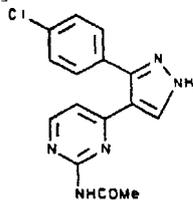
4-[3-(4-Фторфенил)-5-(4-пиперидинил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин.



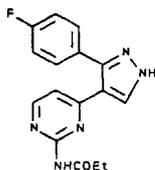
4-[3-(4-Хлорфенил)-5-(4-пиперидинил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин.



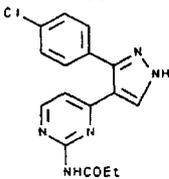
N-[4-[3-(4-Фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиримидинил]ацетамид.



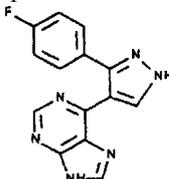
N-[4-[3-(4-Хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиримидинил]ацетамид.



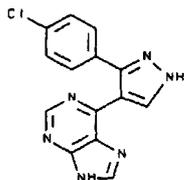
N-[4-[3-(4-Фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиримидинил]пропанамид.



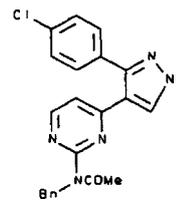
N-[4-[3-(4-Фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиримидинил]пропанамид.



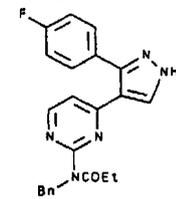
6-[3-(4-Фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н-пурин.



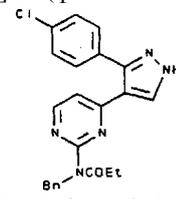
6-[3-(4-Хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н-пурин.



N-[4-[3-(4-Хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиримидинил]-N-(фенилметил)ацетамид.



N-[4-[3-(4-Фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиримидинил]-N-(фенилметил)пропанамид.



N-[4-[3-(4-Хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиримидинил]-N-(фенилметил)пропанамид.

#### Биологическая оценка

##### Анализ р38 киназы

Клонирование человеческой р38а.

Кодирующая область кДНК р38а человека была получена амплификацией посредством полимеразно-цепевой реакции из РНК, выделенной из линии ТНР.1 моноцитов человека. Первая нить кДНК была синтезирована из полной ДНК следующим образом: 2 мкг РНК ренатурировали до 100 нг произвольных гексамерных праймеров в 10 мкл реакционной среде посредством нагревания до температуры 70°C в течение 10 мин с последующими 2 мин на льду. После этого кДНК синтезировали путем добавления 1 мкл араназина (компания Promega, Медисон, штат Висконсин), 2 мкл 50 мМ дезоксинуклеозид-5'-трифосфата, 4 мкл буфера 5X, 2 мкл 100 мМ дитиотреитола и 1 мкл (200 Ед.) ревертазы Superscript II™ AMV. Все реактивы, в том числе, произвольный праймер, дезоксинуклеозид-5'-трифосфат и ревертаза Superscript II™, были закуплены от компании Life-Technologies, Gaithersburg, штат Массачусетс. Полученную реакционную смесь инкубировали при температуре 42°C в течение 1 ч. Амплификацию кДНК р38 осуществляли посредством добавления 5 мкл аликвот ревертазной реакционной смеси к 100 мкл полимеразно-цепевой реакционной смеси, в состав которой входило следующее: 80 мкл dH<sub>2</sub>O, 2 мкл 50 мМ дезоксинуклеозид-5'-трифосфата, по 1 мкл прямого и обратного праймеров (50 пмоль/мкл), 10 мкл буфера 10X и 1 мкл полимеразы Expand™ (компания Eppendorf Mannheim). Упомянутые праймеры полимеразно-цепевой реакции включали сайты Bam HI на 5' и 3' конце амплифицированного

фрагмента и были закуплены от компании Genosys. Последовательности упомянутых прямого и обратного праймеров выглядели следующим образом:

5'-GATCGAGGATTTCATGTCTCAGGAGAGGCCCA-3' и 5'GATCGAGGATTCTCAGGATCCATCTCTTC-3',

соответственно. Амплификацию посредством полимеразно-цепевой реакции осуществляли в термоблоке для проведения реакций (DNA Thermal Cycler компании Perkin Elmer) 30 последовательными циклами при температуре 94°C в течение 1 мин, при температуре 60°C в течение 1 мин и при температуре 68°C в течение 2 мин. После завершения амплификации избыток праймеров и невключенного дезоксирибонуклеозид-5'-трифосфата удаляли из амплифицированного фрагмента с помощью набора Wizard™ PCR prep (компания Promega) и расщепляли Bam HI (компания New England Biolabs).

Полученный Bam HI-расщепленный фрагмент лигировали в BamHI-расщепленный pGEX ДНК плазмиды 2T (компания PharmaciaBiotech) с помощью ДНК-лигазы фага T-4 (компания New England Biolabs), как описано Т. Маниатисом (Т. Maniatis), Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2-е издание (1989). Упомянутую реакцию лигирования осуществляли в химически компетентных клетках DH10B E.coli, закупленных от компании Life-Technologies Promega, в соответствии с инструкциями изготовителя. Плазмидную ДНК выделяли из полученных бактериальных колоний с помощью набора Wizard™ miniprep kit компании Promega. Плазмиды, включавшие подходящие Bam HI фрагменты, секвенировали в термоблоке для проведения реакций (Thermal Cycler) компании Perkin Elmer с помощью Prism™ (компания Applied Biosystems Inc.). Идентифицировали клоны кДНК, кодирующие обе изоформы человеческой р38а (Ли (Lee) и другие, Nature 372, 739). Один из клонов, содержащий кДНК для р38а-2 (CSBP-2), вставленную в область клонирования GEX 2T, 3' кодирующей области GST, был обозначен рMON 35802. Последовательность, полученная для этого клона, точно соответствует клону кДНК, о котором сообщал Ли (Lee) и другие. Эта экспрессирующая плазида обеспечила возможность продуцирования слитого белка GST-р38а.

Экспрессия человеческой р38а.

Слитый белок GST/р38а экспрессировали из упомянутой плазмиды рMON 35802 в E.coli, штамм DH10B (компания Life Technologies, Gibco-BRL). Культуры выращивали в течение ночи в среде Луриа (LB), включавшей 100 мг/мл ампициллина. На следующий день к 10 мл культуры, выращивавшейся в течение ночи, добавляли 500 мл свежей среды и культивирование в 2-литровой колбе при температуре 37°C при постоянном взбалтывании продолжали до тех пор, пока оптическая плотность упомянутой культуры не достигла уровня 0,8 при 600 нм.

Экспрессия слитого белка индуцировалась добавлением изопропил б-D-тиогалактозидазы (IPTG) до конечной концентрации 0,05 мМ. Упомянутые культуры взбалтывались в течение трех часов при комнатной температуре и клетки собирали центрифугированием. Полученный дебрис хранили в замороженном виде до очистки белка.

Очистка р38 киназы-α.

Все химикаты, если особо не оговорено, закупались от компании Sigma Chemical Co. Двадцать граммов дебриса E.coli, собранные после сбраживания из пяти 1 л качалочных колб, ресуспендировали в объеме забуференного фосфатом физраствора (140 мМ NaCl, 2,7 мМ KCl, 10 мМ Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1,8 мМ KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 7,3) до 200 мл. Концентрацию дитиотреитола в полученной клеточной суспензии с помощью 2М раствора дитиотреитола доводили до уровня 5 мМ, после чего суспензию равными порциями распределяли по пяти 50 мл коническим пробиркам компании Falcon. Клетки обрабатывали ультразвуком (ультразвуковой дезинтегратор Ultrasonics, модель W375) 1 см зондом в течение 3 раз по 1 мин (импульсная обработка) на льду. Лизированный клеточный материал удаляли посредством центрифугирования (12000xg, 15 мин), осветленную надосадочную жидкость вносили в колонку с глутатион-сефарозной смолой (компания Pharmacia).

Глутатион-сефарозная аффинная хроматография.

Двенадцать мл 50% суспензии глутатион-сефарозной смолы в забуференном фосфатом физрастворе добавляли к 200 мл осветленной надосадочной жидкости и порционно инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. Упомянутую смолу собирали посредством центрифугирования (600gх, 5 мин) и промывали вначале смесью забуференного фосфатом физраствора/1% Тритона X100 (2x150 мл), затем забуференным фосфатом физраствором (4x40 мл). Для отщепления р38 киназы от слитого белка GST-р38, упомянутую глутатион-сефарозную смолу ресуспендировали в 6 мл забуференного фосфатом физраствора, содержащего 250 единиц тромбинпротеазы (компания Pharmacia, удельная активность >7500 единиц/мг), и аккуратно перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Упомянутую глутатион-сефарозную смолу удаляли посредством центрифугирования (600gх, 5 мин) и промывали забуференным фосфатом физраствором (2x6 мл). Полученные смывные фракции забуференного фосфатом физраствора и гидролизатную надосадочную жидкость, содержащую р38 киназу, смешивали и концентрацию фенолметилсульфонилфторида доводили до 0,3 мМ.

Анионообменная хроматография на колонке Mono Q.

Отщепленную тромбином р38 киназу подвергали дополнительной очистке посредством

быстрой анионообменной хроматографии белков (полипептидов и полинуклеотидов) высоко-го разрешения. Отщепленный тромбином образец разбавляли до двойного объема Буфером А (25 мМ ГЕПЕС-буфера, рН 7,5, 25 мМ бета-глицерофосфата, 2 мМ дитиотреитола, 5% глицерина) и вводили в анионообменную колонку Mono Q HR 10/10 (компания Pharmacia), уравновешенную Буфером А. Упомянутую колонку элюировали 160 мл градиентной смеси 0,1-0,6М NaCl/Буфер А (скорость потока 2 мл/мин). Пик р38 киназы, элюировавшийся при 200 мМ NaCl собирали и концентрировали до 3-4 мл с помощью концентратора Filtron 10 (компания Filtron Corp.).

Гель-хроматография на колонке Sephacryl S100.

Концентрированный образец р38 киназы, очищенный на колонке Mono Q, очищали посредством гель-хроматографирования (компания Pharmacia, колонка HiPrep 26/60 Sephacryl S100, уравновешенная Буфером В (50 мМ ГЕПЕС-буфера, рН 7,5, 50 мМ NaCl, 2 мМ дитиотреитола, 5% глицерина)). Белок элюировали из упомянутой колонки Буфером В при скорости потока 0,5 мл/мин; упомянутый белок обнаруживали по оптической плотности при 280 нм. Фракции, содержащие р38 киназу (обнаруженные электрофорезом в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия), смешивали и замораживали при температуре -80°C. Типичный выход очищенного белка после сбраживания *E.coli* в 5 л качалочных колбах составлял 35 мг р38 киназы.

Анализ *in vitro*

Способность соединений к угнетению человеческой р38 киназы альфа оценивали с помощью двух методов анализа *in vitro*. Согласно первому методу, активированная человеческая р38 киназа альфа фосфорилирует биотинилированный субстрат, PHAS-I (индуцируемый инсулином фосфорилированный термо- и кислотоустойчивый белок), в присутствии гамма <sup>32</sup>P-АТФ (<sup>32</sup>P-АТФ). PHAS-I биотинилировали перед проведением анализа и были предусмотрены средства захвата субстрата, фосфорилированного в процессе проведения анализа. р38 киназу активировали с помощью МКК6. Соединения испытывали в 10-кратных серийных разведениях в диапазоне от 100 мкМ до 0,001 мкМ с использованием 1% диметилсульфоксида. Каждая концентрация ингибитора испытывалась трижды.

Все реакции осуществляли на 96-луночных полипропиленовых планшетах. В каждой реакционной лунке находилось 25 мМ ГЕПЕС-буфера, рН 7,5, 10 мМ ацетата магния и 50 мкМ немеченого АТФ. Активация р38 была необходима для обеспечения достаточно сильного сигнала при проведении анализа. Биотинилированный PHAS-I использовали в концентрации 1-2 мкг на 50 мкл реакционного объема, с конечной концентрацией 1,5 мкМ. Активированную чело-

веческую р38 киназу альфа использовали в концентрации 1 мкг на 50 мкл реакционного объема, с конечной концентрацией 0,3 мкМ. Для отслеживания процесса фосфорилирования PHAS-I использовали <sup>32</sup>P-АТФ. <sup>32</sup>P-АТФ, имеющий удельную активность 3000 Кюри/ммоль, использовали из расчета 1,2 мкКюри/50 мкл реакционного объема. Реакция проходила в течение одного часа либо в течение ночи при температуре 30°C.

После завершения инкубирования 20 мкл реакционной смеси переносили на высокоэффективную фильтровальную пластину, покрытую стрептавидином (SAM-streptavidin-matrix, компания Promega), предварительно увлажненную забуференным фосфатом физраствором. Перенесенная реакционная смесь контактировала со стрептавидиновой мембраной фильтровальной пластины компании Promega в течение 1-2 минут. После захвата биотинилированного PHAS-I с включенным <sup>32</sup>P, каждую лунку для удаления невключенного <sup>32</sup>P-АТФ трижды промывали 2 М NaCl, трижды 2М NaCl с 1% фосфорной кислоты, трижды дистиллированной водой и, наконец, один раз 95% этанолом. Фильтровальные пластины сушили на воздухе и добавляли 20 мкл сцинтиллятора. Упомянутые пластины герметизировали и производили подсчет. Результаты представлены в табл. 4.

Использовали также второй формат анализа, основанный на индуцированном р38 киназой альфа фосфорилировании EGFRP (рецепторный пептид эпидермального фактора роста, 21-членный) в присутствии <sup>33</sup>P-АТФ. Соединения испытывали в 10-кратных серийных разведениях в диапазоне от 100 мкМ до 0,001 мкМ с использованием 1% диметилсульфоксида. Каждая концентрация ингибитора испытывалась трижды. Соединения оценивали в 50 мкл реакционных объемах в присутствии 25 мМ ГЕПЕС-буфера, рН 7,5 10 мМ ацетата магния, 4% глицерина, 0,4% сывороточного альбумина КРС, 0,4 мМ дитиотреитола, 50 мкМ немеченого АТФ, 25 мкг EGFRP (200 мкМ) и 0,05 мкКюри гамма <sup>33</sup>P-АТФ. Реакции инициировались посредством добавления 0,09 мкг активированной очищенной человеческой GST-р38 киназы альфа. Активирование осуществляли с помощью GST-МКК6 (5:1, р38:МКК6) в течение 1 ч при температуре 30°C в присутствии 50 мкМ АТФ. После инкубирования в течение 60 мин при комнатной температуре, реакцию останавливали посредством добавления 150 мкл смолы AG 1X8 в 900 мМ натрийформатного буфера, рН 3,0 (1 объем смолы к 2 объемам буфера). Полученную смесь трижды смешивали с пипетированием и смолу осаждали. Из реакционных лунок на планшеты Microlite-2 осветленный раствора переносили общим объемом 50 мкл. После этого в каждую лунку планшетов Microlite добавляли по 150 мкл сцинтиллятора Microscint 40,

упомянутые планшеты герметизировали, перемешивали и производили подсчет.

Таблица 4

Пример	p38 киназа: IC <sub>50</sub> (мкМ)
1	4,6
2	1,5
8	<0,1
16	3,8
23	1,5
25	2,6
26	0,7
28	0,3
33	2,5
34	8,0
36	12,1
38	0,8
39	1,1
40	1,3
42	0,3
43	<0,1
44	<0,1
45	<0,1
46	<0,1
47	3,2
48	1,8
50	2,3
51	<0,1
52	0,1
53	0,9
54	0,7
55	6,4
143	<0,1

#### Анализ TNF

Метод выделения мононуклеарных клеток периферической крови человека.

Цельную человеческую кровь собирали в пробирки Vacutainer с этилендиаминтетрауксусной кислотой в качестве антикоагулянта. Пробу крови (7 мл) аккуратно наносили на 5 мл среды для выделения клеток PMN (компания Robbins Scientific) в 15 мл круглодонной центрифужной пробирке. Упомянутую пробу центрифугировали при 450-500gх в течение 30-35 мин в бакет-ротаторе при комнатной температуре. После завершения центрифугирования верхний слой клеток удаляли и трижды промывали забуференным фосфатом физраствором с кальцием либо магнием. Полученные клетки центрифугировали при 400gх в течение 10 мин при комнатной температуре. Упомянутые клетки ресуспендировали в бессывороточной макрофагальной среде (компания Gibco BRL) с концентрацией 2 миллиона клеток/мл.

Липополисахаридная стимуляция мононуклеарных клеток периферической крови человека.

Мононуклеарные клетки периферической крови (0,1 мл, 2 миллиона/мл) коинкубировались с 0,1 мл соединения (10-0,41 мкМ, конечная концентрация) в течение 1 ч в плоскодонных 96-луночных титрационных микропланшетах. Соединения первоначально растворяли в диметилсульфоксиде, после чего разбавляли кондиционированной тимоцитами среде до конечной концентрации 0,1% диметилсульфоксида. После этого добавляли липополисахарид (компания Calbiochem, конечная концентрация 20 нг/мл) в объеме 0,010 мл. Культуры инкуби-

ровали в течение ночи при температуре 37°C. После этого удаляли надосадочную жидкость и осуществляли твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) на TNF-а и IL1-b. Анализ на жизнеспособность осуществляли с помощью метотрексата. После сбора 0,1 мл надосадочной жидкости к оставшемуся объему (0,1 мл) клеток добавляли 0,020 мл метотрексата. Клетки инкубировали при температуре 37°C в течение 2-4 ч, после чего производили измерение оптической плотности при 490-650 нм.

Сохранение и дифференциация линии клеток гистиоцитарной лимфомы человека U937.

Клетки U937 (АТСС (Американская коллекция типовых культур)) размножали в среде RPMI 1640, содержащей 10% сыворотки зародыша КРС, 100 МЕд./мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и 2 мМ глутамина (компания Gibco). Конечная дифференциация пятидесяти миллионов моноцитов в 100 мл питательной среды индуцировалась 24-часовым инкубированием с 20 нг/мл форбол 12-миристан 13-ацетата (компания Sigma). Полученные клетки промывали центрифугированием (200gх в течение 5 мин) и ресуспендировали в 100 мл свежей питательной среды. Через 24-48 ч клетки собирали, центрифугировали и ресуспендировали в культуральной среде с концентрацией 2 миллиона клеток/мл.

Липополисахаридная стимуляция продуцирования TNF клетками U937.

Клетки U937 (0,1 мл, 2 миллиона/мл) инкубировали с 0,1 мл соединения (0,004-50 мкМ, конечная концентрация) в течение 1 ч в 96-луночных титрационных микропланшетах. Соединения готовили в виде 10 мМ маточных растворов в диметилсульфоксиде и разбавляли в культуральной среде до конечной концентрации 0,1% диметилсульфоксида при анализе клеток. После этого добавляли липополисахарид (E.coli, конечная концентрация 100 нг/мл) в объеме 0,02 мл. После 4-часового инкубирования при температуре 37°C с помощью твердофазного иммуноферментного анализа производили количественное определение TNF-α, выделенного в культуральную среду.

Ингибирующая активность выражается в виде IC<sub>50</sub> (мкМ). Результаты анализов TNF представлены в табл. 5.

Таблица 5

Пример	Анализ мононуклеарных клеток периферической крови человека IC <sub>50</sub> (мкМ)	Анализ клеток U937 IC <sub>50</sub> (мкМ)
1	0,5	
2	1,6	0,578
4	0,1	0,222
5		0,274
7	0,2	0,201
8	<0,1	
9	0,4	
10	0,7	1,687
12	8,5	
13	4,8	
14	1,2	
17	1,1	
19	0,3	0,484
20		1,089
21		0,077
22	3,2	
24	8,2	
26	<0,1	0,029
27	2,7	
28	0,1	
29	2,2	
30	2,6	
31	0,8	1,053
32		2,696
33	0,4	
34	0,5	
35	0,7	
36	1,4	
37	1,5	0,099
38	0,2	0,208
39	0,7	0,244
40	0,4	
41	1,0	
42	0,7	
43	<0,1	0,243
44	0,4	0,477
45	<0,1	0,04
46		0,329
47		2,359
48	2,2	0,522
49	6,8	
50	0,9	
51		0,074
54	0,2	0,13
55	<0,1	0,228
143		0,301

#### Проба на крысах

Эффективность блокирования продуцирования TNF новыми соединениями оценивалась также на модели с использованием крыс, которым вводили липополисахарид. В этой модели были использованы крысы-самцы линии Harlen Lewis [компания Sprague Dawley Co.]. Масса каждой крысы составляла приблизительно 300 г; перед проведением испытаний крысы не получали корма в течение ночи. Соединения, как правило, вводили с помощью желудочного зонда (хотя в нескольких случаях введение осуществляли внутрибрюшинным, подкожным и внутривенным путем) за 1-24 ч до введения липополисахарида. Крысам внутривенно (через хвостовую вену) вводили 30 мкг/кг липополисахарида [*salmonella typhosa*, компания Sigma Co.]. Пробы крови отбирали сердечной пункцией через 1 ч после введения липополисахарида. Пробы сыворотки хранили при температуре -20°C до проведения количественного анализа TNF-α посредством твердофазного иммуноферментного анализа ("ELISA") [компания Bio-source]. Дополнительные подробности упомянутого анализа изложены в работе Перретти М. (Perretti M.) и других, Вг. J. Pharmacol. (1993), 110, 868-874, которая включена в настоящую заявку в качестве ссылки.

#### Проба на мышях

Мышиная модель индуцированного липополисахаридами продуцирования TNF альфа:

Продуцирование TNF альфа у 10-12-недельных мышей-самок линии BALB/c индуцировали посредством впрыскивания в хвостовую вену 100 нг липополисахарида (из *S. typhosa*) в 0,2 мл физраствора. Через один час мышей обескровливали через ретроорбитальный синус и с помощью иммуноферментного твердофазного анализа производили количественное определение концентрации TNF в сыворотке свернувшейся крови. Максимальные уровни сывороточного TNF через час после введения липополисахарида составляли, обычно, от 2 нг/мл до 6 нг/мл.

Соединения, подвергавшиеся испытанию, вводили голодным мышам с помощью желудочного зонда в виде суспензии в 0,2 мл 0,5% метилцеллюлозы и 0,025% Твин 20 в воде за 1 либо 6 ч до введения липополисахарида. Протокол введения за 1 ч позволял оценить активность соединения по C<sub>max</sub> уровням в плазме, в то время, как протокол введения за 6 часов позволял оценить продолжительность действия соединения. Эффективность определяли в каждой временной точке в виде выраженного в процентах снижения уровней содержания TNF в сыворотке по сравнению с мышами, которым вводился липополисахарид и которые получили только носитель.

В представленной далее табл. 6 приведены дополнительные результаты, полученные с использованием вышеизложенных аналитических методов. Результаты анализа р38 и результаты анализа клеток U937 выражены в виде IC<sub>50</sub> (мкМ). Результаты анализа ингибирования на мышях с введением липополисахарида представлены в процентном выражении.

Таблица 6

Пример	р38 <sup>1</sup>	р38 <sup>2</sup>	U937	mLPS		
				8 ч	6-ч доза	1 ч, 30 мг/кг
A-212	0,49	0,74	0,0967	20	10	93
A-208	0,104	0,049	0,1896	98	30	97
A-227		0,06				96
A-228	0,76	0,339	0,4173	32	30	92
A-229		1,4	0,4622	76		91
A-230	0,42	0,178				96
A-231		0,174	0,3225	86	30	94
A-232		0,048				96
A-233		0,044				53
A-234		0,103				
A-235		0,104				56
A-236		0,237				94
A-237		0,093	0,087			60
A-238		0,177	0,4016			
A-239		0,034		51	30	87
A-240		0,961		78	30	85
A-241		0,338		79	30	87
A-242		0,047		95	30	87
A-243		0,729				82
A-244		0,099				
A-245		<,001	0,0337			65
A-246	0,403	0,592	0,4952			
A-247		<,001	0,166			
A-249		0,432		73	30	86
A-250		2,873				
A-251		0,637		32		87
A-252		0,774	1,197	48	30	75
A-253		<,001	0,0044			61
A-254		0,081	0,1411			

A-215		2,34	0,2976	38	30	80
A-256		0,813	0,4562			
A-257	1,081	<0,1	0,5167			
A-213		0,22				57
A-258		0,48	1,2083			68
A-259		0,17	0,7574			62
A-210	0,16		0,1983	85	30	93
A-260		0,23	1,2821	47	30	79
A-214		0,06	1,4006			70
A-261		0,008	0,2542	48	30	92
A-216		0,018	1,8287	27	30	91
A-262		<0,1	0,3267			45
A-263	<0,01	<0,1	0,5434			49
A-264			0,2594			61
A-265		<0,1	0,6016			32
A-266			0,5393			0
A-267		0,43	2,6681			80
A-268		<0,01	0,0074			11
A-217	0,697		0,3486			9
A-269			>10uM			51
A-270		0,015	0,3466			53
A-271		0,216	4,2144			68
A-272	0,073		0,583			-8
A-273	6,98		>10			43
A-274	<0,1		0,92	21	30	
A-275	10,14 2		>10			
A-276	0,176		0,45	-24	30	
A-277	0,026			33	30	
A-278	0,285		2,3	62	30	
A-279	0,005		0,7	64	30	
A-280	0,134			15	30	
A-281	0,053			22	30	
A-218	0,044			18	30	
A-282	0,045		0,0973	30	30	
A-283	<0,1		0,7998	-20	30	
A-284	0,98		0,5088	-1		
A-285	<0,1		0,1795	11	30	
A-286	0,057		0,09	29	30	
A-287	0,041		0,27	-24	30	
A-288	0,017		0,3	40	30	
A-289	<0,1		0,14	44	30	
A-290			6,0191	4	30	
A-291	0,388		1,1309	36	30	
A-292	1,15		>10			
A-293	0,73					
A-294	0,015		0,5	61	30	
A-295	7,66		>10	94	30	
A-296	26					
A-297	0,52		0,17	89	30	

<sup>1</sup> результаты анализа p38 $\alpha$  in vitro основаны на аналитической методике PHAS-I;

<sup>2</sup> результаты анализа p38 $\alpha$  in vitro основаны на аналитической методике EGFRP.

Индукция и оценка коллагениндуцированного артрита у мышей.

Аррит у мышей был индуцирован по методике, изложенной в работе Дж.М. Стюарта (J.M. Stuart), Collagen Autoimmune Arthritis, Annual Rev. Immunol. 2:199 (1984), которая включена в настоящее описание в качестве ссылки. В частности, артрит индуцировали у 8-12-недельных мышей-самцов линии DBA/I путем впрыскивания в основание хвоста в день 0 50 мкг куриного коллагена типа II (СII) (предоставленного д-ром Мери Гриффитс (Marie Griffiths), университет штата Юта, Солт Лейк Сити, штат Юта) в полном адьюванте Фрейнда (компания Sigma). Объем впрыскивания составлял 100 мкл. На 21 день животным повторно вводи-

ли СII в неполном адьюванте Фрейнда (объем 100 мкл). Животных осматривали еженедельно по несколько раз с целью обнаружения признаков артрита. Любое животное с покраснением либо припуханием лапки считалось артритным. Оценка артритных лапок в баллах осуществлялась по методике, изложенной в работе Вули (Wooley) и других, Genetic Control of Type II Collagen Induced Arthritis in Mice: Factors Influencing Disease Susceptibility and Evidence for Multiple MHC Associated Gene Control., Trans. Proc., 15:180 (1983). Оценка тяжести поражения в баллах производилась по 3-балльной шкале для каждой лапки (максимальное количество баллов=12/мышь). Животные с любым покраснением либо припуханием пальцев либо лапки получали 1 балл. Значительное опухание либо деформация всей лапки оценивалась 2 баллами. Анкилоз суставов оценивался 3 баллами. Оценка состояния животных производилась в течение 8 недель. Было использовано 8-10 животных/группу.

Получение и введение соединений.

Соединения, испытывавшиеся на мышах, имеющих индуцированный коллагеном артрит, готовили в виде суспензии в 0,5% метилцеллюлозе (компания Sigma, Сент-Луис, штата Миссури), 0,025% Твин 20 (компания Sigma). Упомянутые суспензии соединений вводили с помощью желудочного зонда в объеме 0,1 мл дважды в день. Введение суспензий начинали на 20 день после введения коллагена и продолжали ежедневно до конечной оценки, осуществлявшейся на 56 день. Оценка лапок, пораженных артритом, осуществлялась по вышеизложенной методике. Результаты испытаний представлены в табл. 7.

Таблица 7

Соединение	% ингибирования артрита
A-210	58,5 @ 15мг/кг
A-172	49,3 @ 100 мг/кг
A-189	51,6 @ 30 мг/кг
A-208	97,5 @ 60 мг/кг
A-208	75,0 @ 60 мг/кг

В объем настоящего изобретения входит также класс фармацевтических композиций, включающих активные соединения, соответствующие настоящему изобретению, в сочетании с одним либо несколькими нетоксичными, фармацевтически приемлемыми носителями и/либо разбавителями и/либо адьювантами (которые, в целом, именуется в данном описании, как "носители") и, в случае необходимости, другими активными ингредиентами. Упомянутые активные соединения, соответствующие настоящему изобретению, могут вводиться любым подходящим путем, в предпочтительном варианте, в форме фармацевтической композиции, приспособленной к такому пути, и в дозе, эффективной для предполагаемого лечения. Упомянутые активные соединения и композиции могут, на-

пример, вводится перорально, внутривенно (IV), внутривенно, подкожно, внутримышечно (IM) либо локально. Для перорального введения упомянутая фармацевтическая композиция может быть в форме, например, таблетки, твердой либо мягкой капсулы, коржика, расфасованных порошков, суспензии либо жидкости. Упомянутая фармацевтическая композиция, в предпочтительном варианте, выполняется в виде стандартной лекарственной формы, содержащей определенное количество активного ингредиента. Примерами таких стандартных лекарственных форм являются таблетки либо капсулы. Упомянутый активный ингредиент может вводиться также посредством впрыскивания (внутривенного, внутримышечного, подкожного либо безыгольного) в виде композиции, в которой, в качестве приемлемого носителя, может быть использован физраствор, декстроза либо вода. pH упомянутой композиции, в случае необходимости, может регулироваться с помощью подходящей кислоты, основания либо буфера. В состав упомянутой композиции могут входить также подходящие заполняющие, диспергирующие, увлажняющие либо суспендирующие вещества, в том числе, маннит и полиэтиленгликоль 400 (PEG 400). В состав соответствующей парентеральной композиции может входить также соединение в виде стерильного твердого вещества, включающего лиофилизированный порошок, в ампулах для инъекций. Для растворения упомянутого соединения перед впрыскиванием может добавляться водный раствор. Количество терапевтически активных соединений, предназначенное для введения, и схема приема лекарственного средства для лечения заболевания с помощью соединений и/или композиций, соответствующих настоящему изобретению, зависят от ряда факторов, в том числе, возраста, массы, пола и медицинского состояния субъекта, тяжести воспаления либо расстройств, связанных с воспалительным процессом, пути и частоты введения, а также от конкретного используемого соединения, и, следовательно, могут изменяться в широких пределах. Активные ингредиенты могут входить в состав упомянутых фармацевтических композиций в пределах от приблизительно 0,1 до 1000 мг, в предпочтительном варианте, в пределах от приблизительно 7,0 до 350 мг. Соответствующей может быть суточная доза, составляющая от приблизительно 0,01 до 100 мг/кг массы тела, в предпочтительном варианте от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг массы тела и в наиболее предпочтительном варианте от приблизительно 0,5 до 30 мг/кг массы тела. Упомянутая суточная доза может вводиться в виде одной-четырех доз/день. В случае кожных заболеваний, предпочтение может быть отдано нанесению местного препарата, включающего соединения, соответствующие настоящему изобретению, на пораженный участок от двух до четы-

рех раз в день. При заболеваниях глаз либо других наружных тканей, например, рта и кожи, лекарственные формы, в предпочтительном варианте, применяются в виде геля, спрея, мази либо крема для местного употребления или же в виде суппозитория, включающего упомянутые активные ингредиенты в общем количестве, составляющем, например, от 0,075 до 30% (мас.), в предпочтительном варианте от 0,2 до 20% (мас.) и в наиболее предпочтительном варианте от 0,4 до 15% (мас.). В случае лекарственной формы в виде мази, упомянутые активные ингредиенты могут использоваться с парафиновой либо смешивающейся с водой мазевой основой. В альтернативном варианте, упомянутые активные ингредиенты могут вводиться в состав крема, основу которого составляет эмульсионный крем типа масло/вода. В случае необходимости, водная фаза упомянутого эмульсионного крема может включать, например, как минимум 30% (мас.) многоатомного спирта, например, пропиленгликоля, бутан-1,3-диола, маннита, сорбита, глицерина, полиэтиленгликоля либо их смесей. Местная лекарственная форма может, желателно, включать соединение, усиливающее абсорбирование либо проникновение упомянутого активного ингредиента через кожу либо другие пораженные участки. Примерами таких веществ, усиливающих проникновение через кожу, являются диметилсульфоксид и родственные аналоги. Соединения, соответствующие настоящему изобретению, могут вводиться также с помощью чрескожного устройства. Местное введение в предпочтительном варианте может осуществляться с помощью пластыря резервуарного и пористомембранного типа либо его твердоматричной разновидности. В любом случае активный агент непрерывно поставляется из резервуара либо микрокапсул через мембрану в клейкий материал, проницаемый для упомянутого активного вещества, который соприкасается с кожей либо слизистой реципиента. Если активное вещество абсорбируется через кожу, реципиенту вводится регулируемый и предопределенный поток упомянутого активного вещества. В случае микрокапсул, упомянутое инкапсулирующее вещество может также выполнять роль мембраны. Чрескожный пластырь может включать упомянутое соединение в соответствующей смеси растворителей с клейкой системой, например, акриловой эмульсией, и полиэфирный пластырь. Маслянистая фаза эмульсий, соответствующих настоящему изобретению, может быть составлена из известных ингредиентов известным способом. Наряду с тем, что упомянутая фаза может представлять собой только эмульгатор, она может включать смесь как минимум одного эмульгатора с жиром либо маслом или же с жиром и маслом. В предпочтительном варианте гидрофильный эмульгатор включается вместе с липофильным эмульгатором, который действует в качест-

ве стабилизатора. В предпочтительном варианте включают также как масло, так и жир. Упомянутый эмульгатор(-ы) с/без стабилизатора(-ов) образуют так называемый эмульгирующий воскообразный препарат, тогда как воск вместе с маслом и жиром образуют так называемую эмульгирующую мазевую основу, образующую маслянистую диспергированную фазу кремневидных лекарственных форм. К числу эмульгаторов и стабилизаторов эмульсии, пригодных для использования в лекарственных формах, соответствующих настоящему изобретению, относятся, среди прочих, Твин 60 (Tween 60), Спен 80 (Span 80), цетостеариловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат и лаурилсульфат натрия. Выбор подходящих масел либо жиров для лекарственной формы основывается на достижении необходимых косметических свойств, поскольку растворимость упомянутого активного соединения в большинстве масел, с наибольшей вероятностью используемых в фармацевтических эмульсионных лекарственных формах, крайне низка. Таким образом, крем в предпочтительном варианте должен быть нежирным, не оставляющим пятен и смываемым продуктом, имеющим подходящую консистенцию, позволяющую избежать утечек из туб либо других емкостей. Могут использоваться одно- либо двухосновные алкильные эфиры с неразветвленной либо разветвленной цепью, например, диизоадипат, изоцетилстеарат, пропиленгликолевый диэфир жирных кислот кокосового масла, изопропилмиристина, децилолеат, изопропилпальмитат, бутилстеарат, 2-этилгексилпальмитат либо смесь эфиров с разветвленной цепью. Они могут использоваться самостоятельно либо в сочетании в зависимости от необходимых свойств. Согласно альтернативному варианту, могут использоваться липиды с высокой точкой плавления, например, бесцветный мягкий парафин и/либо вазелиновое масло или другие минеральные масла. К числу лекарственных форм, пригодных для местного введения в глаз, относятся также глазные капли, в которых упомянутые активные ингредиенты растворяются либо суспендируются в соответствующем носителе, в частности, водном растворителе для упомянутых активных ингредиентов. В составе таких лекарственных форм, в предпочтительном варианте, присутствуют противовоспалительные активные ингредиенты в концентрации от 0,5 до 20% (мас.), в более предпочтительном варианте от 0,5 до 10% (мас.) и в особо предпочтительном варианте приблизительно 1,5% (мас.). Для терапевтических целей, упомянутые активные соединения, соответствующие настоящему комбинированному изобретению, сочетаются, как правило, с одним либо несколькими адьювантами, пригодными для указанного пути введения. В случае введения per os, упомянутые соединения могут смешиваться с лактозой, сахарозой, крахмальной

пудрой, целлюлозными эфирами алкановых кислот, целлюлозными алкильными эфирами, тальком, стеариновой кислотой, стеаратом магния, оксидом магния, натриевыми либо кальциевыми солями фосфорной и серной кислот, желатиной, аравийской камедью, альгинатом натрия, поливинилпирролидоном и/или поливиниловым спиртом, с последующим таблетированием либо инкапсулированием для удобного введения. Такие капсулы либо таблетки могут включать лекарственную форму с контролируемым выделением, которая может представлять собой дисперсию активного соединения в гидроксипропилметилцеллюлозе. Лекарственные формы для парентерального введения могут выполняться в виде водных либо неводных изотонических стерильных растворов либо суспензий для инъекций. Упомянутые растворы и суспензии могут изготавливаться из стерильных порошков либо гранул, включающих один либо несколько носителей либо разбавителей, которые были упомянуты, как пригодные для использования при изготовлении лекарственных форм для перорального введения. Упомянутые соединения могут растворяться в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, хлориде натрия и/или различных буферах. В фармации хорошо и широко известны другие адьюванты и способы введения.

Все перечисленные в данном описании патентные документы включены в качестве ссылки.

Несмотря на то, что настоящее изобретение описывается со ссылкой на конкретные варианты осуществления, подробности упомянутых вариантов осуществления не должны рассматриваться как ограничения.

Описание методики синтеза в реакционных блоках с параллельным расположением реакционных сосудов, используемой для получения соединений примеров В-i, В-ii и В-iii.

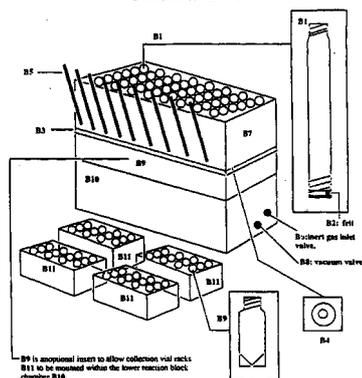
На схеме В-1 изображены реакционные блоки с параллельным расположением реакционных сосудов, которые использовались для получения соединений примеров В-0001-В-1574, и, по аналогии, могут также использоваться для получения соединений примеров В-1575-В-2269. В многокамерных реакционных блоках могут осуществляться параллельные реакции. Типичный реакционный блок обеспечивает возможность осуществления 48 параллельных реакций, в то время как в каждом реакционном сосуде В1, факультативно, может быть получено отдельное соединение. Каждый реакционный сосуд В1 изготовлен из полипропилена либо пирексового стекла; основание каждого из упомянутых реакционных сосудов представляет собой фритту В2. Каждый реакционный сосуд связан с клапанной доской В3 реакционного блока с помощью затворного приспособления

либо посредством резьбового патрубка. Клапан В4 каждого реакционного сосуда может быть открыт либо закрыт посредством изменения положения упомянутого затворного приспособления либо путем открытия или закрытия рычагов В5 в соответствующем ряду клапанной доски. Факультативно, растворы могут сливаться либо их уровень может поддерживаться выше фритты реакционных сосудов при открытом положении упомянутых клапанов, либо путем регулирования противодействия под клапанной доской посредством регулирования потока инертного газа через впускной клапан В6 инертного газа.

Прохождение параллельных реакций, осуществляемых в упомянутых реакционных блоках, обеспечивается инкубированием на вибрационной станции с регулируемой температурой, снабженной теплоизолирующей рубашкой. Регулирование температуры реакционных камер обеспечивается пропусканием жидкостно-теплоносителя через алюминиевые пластины, снабженные теплоизолирующими рубашками, которые соприкасаются с кожухом упомянутого реакционного блока. Смешивание осуществляется на вибрационной станции посредством вертикального кругового взбалтывания вертикального реакционного блока либо возвратно-поступательного взбалтывания наклонно расположенного упомянутого реакционного блока.

В каждый реакционный сосуд В1 в процессе реакции либо при ее завершении, факультативно, добавляют смолы с функциональными группами. Упомянутые смолы с функциональными группами обеспечивают ускоренную очистку продукта в каждом реакционном сосуде. Фильтрация под вакуумом упомянутого реакционного блока посредством открытия вакуумного клапана В8 обеспечивает отделение очищенных продуктов от связанных смолой разновидностей, не являющихся продуктом. Клапан В8 размещен в днище камеры В10 реакционного блока, в которой располагаются квадрантные штативы В11 сборных пробирок. Необходимые продукты получают в виде фильтратов в специальных сборных пробирках В9. Необходимый продукт получают посредством удаления растворителя из упомянутых сборных пробирок.

Схема В-1

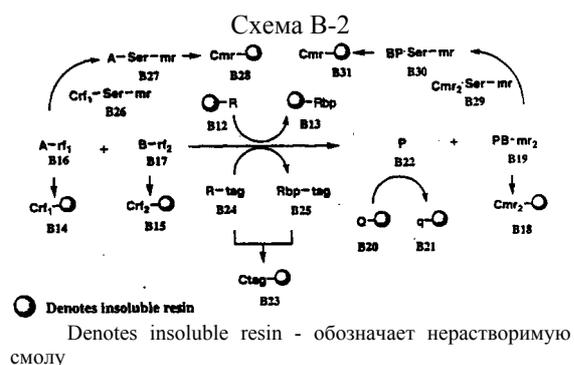


В2: фритта; В6: впускной клапан инертного газа; В8: вакуумный клапан; В9: факультативный вкладыш, обеспечивающий возможность установки штативов В11 сборных пробирок в нижней камере В10 реакционного блока.

На схеме В-2 представлены варианты использования смол с функциональными группами для очистки продуктов В22 реакционных сосудов перед фильтрацией из реакционных сосудов В1 с фриттой в сборные пробирки В9. Упомянутые смолы с функциональными группами выполняют роль 1) связанных со смолой реактивов В12, которые обеспечивают образование побочных продуктов В13 реактивов, связанных со смолой; 2) связывающих агентов В14 или В15 избытка реагирующих веществ В16 либо В17 в фазе раствора, соответственно. Реагирующие вещества В16 и В17 в фазе раствора включают неотъемлемые реакционноспособные функциональные группы  $-rf_1$  и  $-rf_2$ , которые обеспечивают их хемоизбирательное связывание добавочными реакционноспособными функциональными группами  $-Crf_1$  и  $-Crf_2$ , связанными со смолами В14 и В15; 3) связывающих агентов В18 побочных продуктов В19 в фазе раствора. Побочный продукт В19 включает молекулярную распознающую функциональную группу  $-mr_2$ , которая обеспечивает его хемоизбирательное связывание добавочной функциональной группой  $-Cmr_2$ , связанной со смолой В18; 4) смол В20, подавляющих реакцию, которые обеспечивают образование истощенных смол В21. Смола В20 включает функциональную группу  $-Q$ , которая опосредует подавление реакции (например, перенос протонов) продукта В22 с образованием необходимой изолируемой формы продукта В22. После осуществления подавления реакции, упомянутая смола В20 превращается в смолу В21, где  $-q$  представляет собой истощенную функциональную группу на смоле В21; 5) связывающих агентов В23 химически меченых реактивов В24 и соответствующих побочных продуктов В25 упомянутых реактивов. Растворимый реактив В24 включает бифункциональную химическую группу,  $-tag$ , которая остается инертной при условиях реагирования, однако, используется для обеспечения послереакционного связывания В24 добавочной функциональной группой  $-Ctag$ , связанной со смолой В23. Наряду с этим, упомянутый растворимый побочный продукт В25 реактива, образовавшийся в ходе реакции, включает такую же химическую функциональную группу  $-tag$ , которая также обеспечивает его связывание смолой В23. Наряду с этим, некоторые реагирующие вещества В16, в частности, стерически заторможенные реагирующие вещества и/или электроннедостаточные нуклеофилы, включают слабосвязываемую функциональную группу ( $rf_1$  в данном случае представляет собой слабосвязываемую функциональную группу). Упомянутые слабосвязываемые реагирующие веще-

ства B16 могут преобразовываться *in situ* в более активно связываемые разновидности B27 посредством реагирования с реагентами B26, обеспечивающими связывание. B26 включают высокоактивные добавочные функциональные группы Crf<sub>1</sub>, которые реагируют с B16 с образованием B27 *in situ*. Упомянутая бифункциональная молекулярная распознающая функциональная группа, mr, входящая в состав B26, присутствует также на упомянутом дериватизованном *in situ* B27. Как B26, так и B27 связываются добавочной молекулярной распознающей функциональной группой, связанной со смолой B28. По аналогии, некоторые реакционные смеси содержат слабосвязываемые побочные продукты B19, где упомянутая молекулярная распознающая функциональная группа mr<sub>2</sub> в этом случае не способна опосредовать прямое связывание B19 добавочной функциональной группой, связанной со смолой B18. Подобное использование бифункционального обеспечивающего связывание реагента B29 преобразует B19 в более активно связываемую разновидность B30. Приданная молекулярная распознающая функциональная группа, mr, присутствующая у B30, легко связывается добавочной функциональной группой, Cmr, связанной со смолой B31. В некоторых реакционных смесях для осуществления очистки упомянутых смесей одновременно используются многочисленные связывающие смолы. Одновременно могут быть использованы даже смолы, содержащие несовместимые (взаимореагирующие) функциональные группы, поскольку эти смолы удаляют из растворенной фазы реагирующие вещества, реагенты либо побочные продукты, наделенные добавочными функциональными группами, быстрее, чем происходит перекрестная нейтрализация упомянутых смол.

Подобным же образом смолы, включающие взаимореактивные либо нейтрализующие подавляющие реакцию функциональные группы, способны подавлять реагирующие вещества, продукты либо побочные продукты растворенной фазы быстрее, чем происходит перекрестная нейтрализация упомянутых смол.



На схеме B3 представлена модульная роботизированная лаборатория, которая была использована для получения соединений примеров B0001-Bxxxx. Химикаты, используемые в упомянутой роботизированной лаборатории, взвешиваются и далее растворяются либо суспендируются в растворителях на станции № 1 (Automated Chemistry Prep Station (Автоматизированная станция приготовления химических препаратов)). Таким образом, на этой станции получают растворы либо суспензии известной молярности, предназначенные для использования на других роботизированных рабочих местах. Кроме того, на станции № 1 каждый химический раствор, факультативно, получает штрих-кодированную этикетку, благодаря чему идентичность упомянутого химического раствора может определяться путем сканирования штрих-кода на этом и других роботизированных рабочих местах. Реакции инициируются на модульных станциях № 2 и № 2DUP. Станция № 2DUP определяется как станция-дублер станции № 2 и используется для повышения производительности роботизированной лаборатории. Реакционный блок устанавливается на станции № 2 либо № 2DUP. Кроме того, на станции № 2 либо № 2DUP устанавливаются также штативы, содержащие реагирующие вещества, реагенты, растворители и суспензии смол. Под контролем файла картирования химической информации, реакции инициируются посредством переноса растворов реагирующих веществ, растворов реагентов, растворителей и/или суспензий смол в каждый установленный реакционный сосуд реакционного блока. Перенос известных объемов растворов, суспензий либо растворителей осуществляется шприцами, каждый из которых снабжен одной прокалывающей перегородку/продуваемой аргоном канюлей, ширококанальной канюлей для распределения суспензии смолы либо шестиканальной канюлей, которая может одновременно поставлять известный объем растворов суспензий либо растворителей в ряд из шести реакционных сосудов. Во время операций переноса химических растворов реакционный блок и/или штативы с химическим раствором могут, факультативно, охлаждаться ниже комнатной температуры. После завершения переноса химических растворов либо растворителей на станции № 2 либо № 2, реакционный блок может подвергаться инкубированию, оставаясь на той же самой роботизированной станции. В предпочтительном варианте, однако, упомянутый реакционный блок удаляется после завершения переноса всех объемов и нагревания его до температуры окружающей среды. Упомянутый реакционный блок автономно переносится на вертикальную либо возвратно-поступательную вибрационную инкубаторную станцию № 5.

На автоматизированной станции взвешивания/архивирования № 3 осуществляется

взвешивание пустых сборных пробирок (для определения массы тары сборных пробирок), а также взвешивание сборных пробирок, содержащих отфильтрованные очищенные продукты (для определения массы брутто сборных пробирок). После завершения взвешивания содержащих продукт сборных пробирок (определения массы брутто) на рабочей станции № 3, продукты, находящиеся в сборных пробирках, факультативно, повторно растворяются в органическом растворителе на той же самой рабочей станции № 3. Перенос растворителей осуществляется с помощью шприцов, снабженных одной прокалывающей перегородку/продуваемой аргонной канюлей. В каждой содержащей продукт сборной пробирке получают раствор известной молярности, согласно указаниям, который регистрируется упомянутой системой химической информации. Упомянутые растворы продуктов могут далее переноситься на станцию № 2 либо № 2DUP для осуществления дальнейших этапов реакции либо перемещаться на станцию № 7 либо № 7DUP для аналитической обработки.

Ускоренное испарение растворителя из содержащих продукт сборных пробирок осуществляется посредством установки сборных штативов на автоматизированных станциях испарения растворителя (Automated Solvent Evaporation Stations) № 4, № 4DUP либо № 4TRIP компании Savant, где станции № 4DUP и № 4TRIP определяются, как станции-дублиеры станции № 4, предназначенные для повышения производительности при удалении растворителя в упомянутой роботизированной лаборатории. Коммерчески доступные станции удаления растворителя были закуплены от компании Savant (блок Speedvac, модель SC210A, снабженный конденсационным горшком (varog trap, модель RVT4104) и крионасосом (vapornet syroump, модель VN100)).

Станции № 7 и № 7DUP осуществляют функции аналитической обработки. Станция № 7DUP определяется, как дублер станции № 7, и предназначена для повышения производительности упомянутой роботизированной лаборатории. Содержащие продукт сборные штативы устанавливаются на любой из упомянутых станций. Далее, в каждой содержащей продукт сборной пробирке получают раствор известной молярности, согласно указаниям, который регистрируется упомянутым файлом картирования химической информации. Факультативно, упомянутая функция растворения осуществляется посредством предшествующей обработки упомянутого штатива сборных пробирок на станции № 3, как описывалось ранее. Станция № 7 либо № 7DUP, под контролем упомянутого файла картирования химической информации, переносит аликвоты из каждой пробирки с продуктом в отдельные идентифицированные лунки титрационных микропланшетов, которые используются для осуществления аналитиче-

ских определений. Один из таких титрационных микропланшетов готовится на станции № 7 либо № 7DUP для последующего использования на автоматизированной станции высокоэффективного жидкостного хроматографирования/масс-спектрометрирования (Automated HPLC/Mass Spectrometer Station) № 8 либо № 8DUP. Станция № 8 является дублером станции № 8 и предназначена для повышения аналитической производительности упомянутой роботизированной лаборатории. Станции № 8 и № 8DUP представляют собой коммерчески доступные настольные установки жидкостного хроматографирования и масс-спектроскопирования, закупленные от компании Hewlett Packard (высокоэффективный жидкостный хроматограф, модель HP1100, связанный с масс-спектрометром, модель HP1100 MSD (модель № G1946A); этот блок снабжен также аппаратом для дегазации растворов, модель № G1322A, двойным насосом, модель № G1312A, подогревателем колонки, модель № G1316A и диодным детектором, модель № G1315A). Упомянутый блок HP связан также с коммерчески доступной стойкой для автоматического отбора проб (автоматический пробоотборник № 215 компании Gilson). Станция № 8 либо № 8DUP используется для определения чистоты и идентичности продукта посредством осуществления высокоэффективного жидкостного хроматографирования (HPLC) и сопутствующей масс-спектрометрии с химической ионизацией при атмосферном давлении (APCI) либо с электрораспыливанием для определения молекулярной массы.

Следующий титрационный микропланшет готовится на станции № 7 либо № 7DUP для последующего использования на коммерчески доступном спектрометре ядерного магнитного резонанса с проточным пробоотборником Varian (проточный пробоотборник компании Varian Instruments, 300 МГц, связанный с коммерчески доступным автоматическим пробоотборником Gilson 215) станции № 10. На упомянутой станции № 10 определяют спектр протонного магнитного резонанса и спектры ядерного магнитного резонанса <sup>13</sup>углерода и/или <sup>19</sup>фтора.

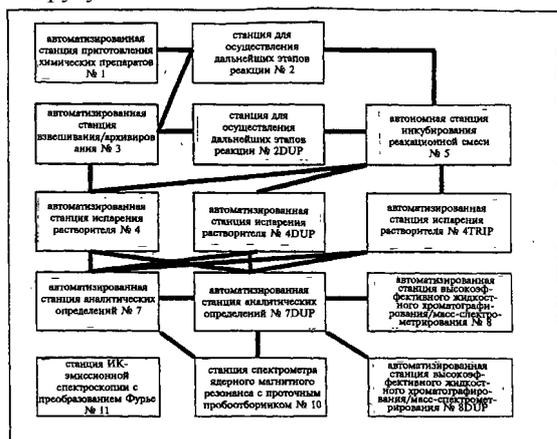
Другие титрационные микропланшеты факультативно устанавливаются на станции № 7 либо № 7DUP для получения содержащих продукт планшетов для биологических испытаний. Аликвоты из содержащих продукт сборных пробирок переносятся на упомянутые титрационные микропланшеты для биологических испытаний под контролем упомянутого файла картирования химической информации. Идентичность и количество каждого перенесенного продукта регистрируется упомянутой системой химической информации для использования биологами, осуществляющими биологические испытания продуктов.

Станция № 11 ИК-эмиссионной спектроскопии с преобразованием Фурье (FT-IR) ис-

пользуется для анализа смол с целью идентификации органических функциональных групп, химически связанных с этими смолами. Упомянутые смолы, как упоминалось ранее, включают химические функциональные группы, используемые в качестве реактивов, хемоизбирательных связывающих агентов либо агентов подавления реакций для обработки и очистки смесей неочищенных продуктов, находящихся в реакционных сосудах реакционных блоков. Упомянутая роботизированная лаборатория использует коммерчески доступный ИК-эмиссионный спектрометр с преобразованием Фурье, закупленный от компании Nicolet Instruments (модель MagnaIR 560, связанная с ИК-микроскопом InspecIR для размещения и позиционирования смолы).

### Схема В-3

Линии, взаимосвязывающие модульные станции, обозначают перемещение химических стоек, реакционных блоков и/или штативов сборных пробирок с одной модульной станции на другую.



Система ChemLib IT представляет собой комбинацию выполнения программы на настольном ПК клиента и на удаленном сервере.

Система ChemLib IT представляет собой вариант прикладного использования программного обеспечения клиентом/сервером для поддержки и документирования потока обработки данных в вышеописанной роботизированной лаборатории. Упомянутая система IT связывает химика с роботизированной лабораторией синтеза и управляет данными, получаемыми при этом процессе.

Программа, выполняемая сервером, хранит все электронные данные для роботизированной химической лаборатории. Этот сервер, Silicon Graphics IRIX station v6.2, прогоняет программные средства базы данных, Oracle 7 v7.3.3.5.0, в которых хранятся упомянутые данные. Связь клиента с сервером обеспечивается адаптером Oracle TCP/IP v2.2.2.1.0 и сетью языка структурирования SQL\*Net v2.2.2.1.0A. Сеть SQL\*Net представляет собой сетевой интерфейс Oracle, который обеспечивает доступ клиента к базе данных Oracle. Программным обеспечением

клиента является Microsoft Windows 95. Программа системы ChemLib IT клиента включает Omniss7 v3.5 и Microsoft Visual C++ v5.0. Именно этот состав со стороны клиента именуется в этом описании ChemLib. ChemLib связывается с сервером для получения данных посредством PL/SQL программы Oracle v2.3.3.4.0. Эти запросы PL/SQL в ChemLib создают сетевое подключение к драйверу SQL\*Net Oracle и адаптеру TCP/IP, благодаря чему обеспечивается доступ к данным на сервере.

Термин "библиотека" определяется, как составное число ячеек, где каждая ячейка представляет отдельное соединение. ChemLib определяет библиотеку в модуле, называемом Electronic Spreadsheet. Таким образом, упомянутый Electronic Spreadsheet представляет собой составное число n-ного количества лунок, содержащих компоненты, которые необходимы для синтеза соединения, существующего в каждой из этих лунок.

Химик начинает с внесения упомянутых компонентов, необходимых для синтеза соединения, в упомянутый Electronic Spreadsheet. Идентичность и доступность этих компонентов определяются в модуле ChemLib Building Block Catalog. Упомянутый Building Block Catalog представляет собой перечень всех реактивов, растворителей, периферийного оборудования, имеющегося в упомянутой роботизированной лаборатории. После отбора компонентов для каждого соединения мы указываем также используемое количество каждого компонента. Количество каждого компонента может идентифицироваться его молярностью, объемными количествами (мкл) либо его твердой формой (мг). Таким образом, лунка в Electronic Spreadsheet определяет соединение, идентифицируемое его компонентами и количеством каждого из этих компонентов.

Сбор либо синтез этих компонентов для каждого соединения в Electronic Spreadsheet определяется в модуле WS Sequence ChemLib. Модуль Define WS Sequence идентифицирует этапы синтеза, подлежащие осуществлению на роботизированных рабочих станциях, и любую операцию, выполняемую вручную либо за пределами роботизированной рабочей станции. С помощью этого модуля мы идентифицируем необходимые компоненты из Electronic Spreadsheet и операцию, которая должна быть осуществлена с этим компонентом в роботизированной лаборатории. В модуле Define WS Sequence химик выбирает из перечня операции, которые должны быть выполнены в роботизированной лаборатории и объединяет их в порядке, в котором они должны осуществляться. Система ChemLib принимает этот набор идентифицированных операций с данными, касающимися компонентов в Electronic Spreadsheet, собирает и преобразовывает эти инструкции в терминологию для использования на роботизированных

рабочих станциях. Эта робототехническая терминология хранится в файле "последовательности" на сервере, доступном для роботизированных рабочих станций.

Роботизированная рабочая станция осуществляет синтез в реакционном блоке в соответствии с описанием. Каждая лунка в Electronic Spreadsheet отслеживается и соотносится с определенным местоположением в реакционном блоке на роботизированной рабочей станции. Соединение либо продукт, синтезированный на роботизированной рабочей станции в реакционном блоке, переносится в сборные пробирки.

На роботизированной рабочей станции вначале определяется масса сборных пробирок, затем после сбора продуктов из реакционного блока масса брутто сборных пробирок. Эти массы (тары и брутто) регистрируются в системе ChemLib модулем Tare/Gross Session. После этого упомянутый модуль Tare/Gross Session вычисляет выход продукта либо соединения и его конечную массу.

Подготовка соединения для аналитического анализа и скрининга определяется в ChemLib модулем Analytical WS Setup. Упомянутый модуль Analytical WS Setup определяет коэффициент разбавления для каждой лунки Electronic Spreadsheet, исходя из выхода соединения и необходимой молярной концентрации. Этим определяется количество, в мкл, предназначенное для переноса на роботизированной рабочей станции в определенное место на титрационном микропланшете (МТР) для отправки на анализ и/или биологическое испытание. Масс-спектрометрические и хроматографические результаты по каждой лунке регистрируются в системе ChemLib и производится их оценка в баллах.

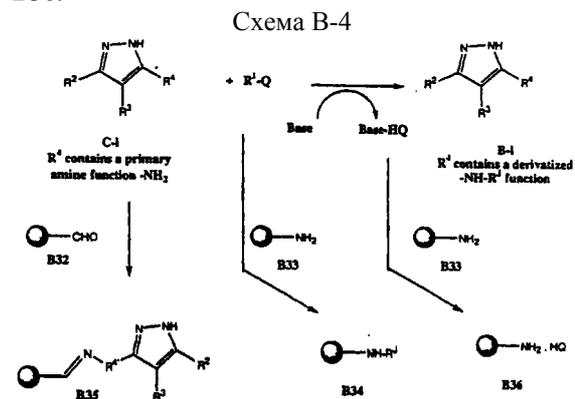
Модуль Dilute/Archive WS дополнительно идентифицирует каждое соединение путем отображения лунки с соединением из Electronic Spreadsheet на ячейке блока памяти запоминающего устройства для длительного хранения и архивирования, как части процесса регистрации.

Вся связь между ChemLib и роботизированными рабочими станциями осуществляется файлами ASCII. Эти файлы заносятся системой ChemLib в сервер, доступный для роботизированных рабочих станций. Сообщения, образуемые роботизированными рабочими станциями, также заносятся в сервер, где система ChemLib может считывать эти файлы для регистрации сформированных данных. Каждая роботизированная рабочая станция снабжена робототехническим оборудованием (компания Bohdan Automation, Inc., Mundelein, штат Иллинойс) и персональным компьютером с программным обеспечением Microsoft Windows for Workgroup v3.11 и программой Ethernet. Упомянутый персональный компьютер роботизированных рабочих станций имеет одностороннюю связь с се-

тью, что обеспечивает рабочей станции доступ к серверу только для доступа к файлам.

#### Общая схема В4

Клеточный каркас C-i с первичной аминогруппой, входящей в состав R<sup>4</sup> заместителя, реагирует в пространственно адресованных параллельно расположенных реакционных сосудах реакционного блока с избытком электрофилов R<sup>1</sup>-Q, где Q представляет собой хлор, бром либо группу активирования кислоты, включающую, однако, не ограничивающуюся N-гидросукцинимидом. R<sup>1</sup>-Q включает хлорангидриды, алкилхлороформиаты, сульфонилхлориды, активированные эфиры карбоновых кислот, активированные карбаматы и изоцианаты. Реакция клеточного каркаса C-i с R<sup>1</sup>-Q осуществляется в присутствии третичного амина при комнатной температуре в смеси полярного апротонного растворителя и/или галогенизированного растворителя. Как показано на схеме В-4, продукты общей формулы В-i выделяются в очищенном виде посредством добавления смолы В32 с карбонильной функциональной группой, которая ковалентно связывает любой первичный аминный клеточный каркас C-i, как связанный смолой продукт присоединения В35, а также посредством добавления смолы В33 с первичной аминогруппой, которая ковалентно связывает любой оставшийся электрофил R<sup>1</sup>-Q из каждой реакционной смеси, как связанный смолой продукт присоединения В34. Смола В33 также связывает НQ побочный продукт из реакционной смеси путем переноса протонов из Основания (Base)-НQ в фазе раствора. Путем инкубирования при комнатной температуре, фильтрации, прополаскивания осадка смолы и концентрации фильтратов получают очищенные продукты В-i, отфильтрованные от связанных со смолой продуктов присоединения В32, В33, В34, В35 и В36.



R4 contains a primary amine function -NH<sub>2</sub> - R4 содержит первичную аминогруппу -NH<sub>2</sub>;

base - основание;

R4 contains a derivatized -NH-R<sup>1</sup> function - R4 содержит дериватизованную функциональную группу -NH-R<sup>1</sup>.

Схема В-5 конкретно иллюстрирует дериватизацию клеточного каркаса C1, содержащего первичный амин, с получением необходимых продуктов В-i в формате синтеза с параллель-

ным расположением реакционных сосудов. В реакционном блоке с параллельным расположением реакционных сосудов отдельные продукты реакции получают в каждом из множества реакционных сосудов реакционного блока в пространственно адресованном формате. Раствор необходимого клеточного каркаса С1, содержащего первичный амин (ограниченное количество), в диметилформамиде, добавляют в реакционные сосуды с последующим добавлением раствора (с четырехкратным стехиометрическим избытком) N-метилморфолина в диметилформамиде. После этого в каждый реакционный сосуд добавляют электрофилы: с двойным стехиометрическим избытком, если  $R^1-Q$  представляет собой хлорангидрид либо алкилхлорформиат, с полуторным стехиометрическим избытком, если  $R^1-Q$  представляет собой сульфонилхлорид либо с 1,25-кратным стехиометрическим избытком, если  $R^1-Q$  представляет собой изоцианат. Избыточное количество электрофилов и N-метилморфолина использовалось для обеспечения более быстрого и/или более полного превращения клеточного каркаса С1 в продукты В-0001-В-0048 по сравнению с реакциями, в которых не используются стехиометрические избытки электрофилов и N-метилморфолина. Упомянутые реакционные смеси инкубируют при температуре окружающей среды в течение 2-3 ч. После этого в каждый реакционный сосуд вносят значительный избыток (15-20-кратный стехиометрический избыток) смолы В33 с аминогруппой и смолы В32 с альдегидной функциональной группой. Реакционный блок с внесенной смолой взбалтывают в вертикальном направлении в течение 14-20 ч на ротационном шейкере при температуре окружающей среды для оптимального перемешивания находящейся в реакционных сосудах смеси со смолой. Избыточное количество электрофилов  $R^1-Q$  и любой непрореагировавший амин-основа С1 удаляются из реакционной среды, как нерастворимые продукты присоединения В34 и В37, соответственно. Наряду с этим, хлористоводородная соль N-метилморфолина, образовавшаяся в ходе реакции, также нейтрализуется до состояния свободного основания посредством реакции переноса протонов к имеющей аминогруппу смоле В33. Посредством простой фильтрации нерастворимых связанных смолой продуктов присоединения В32, В33, В34, В36 и В37, прополаскивания осадка смолы дихлорэтаном и выпаривания фильтратов получают необходимые продукты В-і в очищенной форме.

Схема В-5

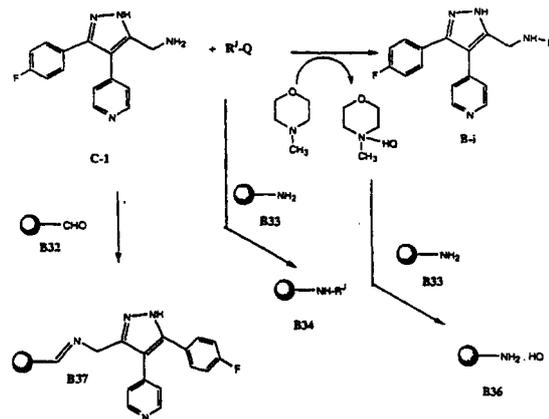


Схема В-6 иллюстрирует общий метод синтеза, включающий реакцию основы С-ii, содержащей вторичную аминогруппу в определенной упомянутого  $R^4$  заместителя. В каждый реакционный сосуд вносят основу С-ii, содержащую вторичную аминогруппу, с последующим внесением в каждый реакционный сосуд стехиометрического избытка факультативно специфичного электрофила  $R^L-Q$ , где Q - хлор, бром либо группа активирования кислоты, включающая, однако, не ограничивающаяся N-гидроксисукцинимидом.  $R^L-Q$  включает хлорангидриды, алкилхлороформиаты, сульфонилхлориды, активированные эфиры карбоновых кислот, активированные карбаматы и изоцианаты. Реакция основы С-ii с  $R^L-Q$  осуществляется в присутствии третичного амина при комнатной либо повышенной температуре в смеси полярного апротонного растворителя и/или галогенированного растворителя. После получения в результате реакций в фазе раствора в каждом реакционном сосуде смеси неочищенных продуктов, продукты В-ii выделяются в очищенном виде посредством добавления смолы В38 с изоцианатной функциональной группой, которая ковалентно связывает остаточную вторичную аминную основу С-ii, как связанный смолой продукт присоединения В39, а также посредством добавления смолы В33 с первичной аминогруппой, которая ковалентно связывает остаточный электрофил  $R^L-Q$  из каждого реакционного сосуда, как связанный смолой продукт присоединения В40. Смола В33 также связывает НQ побочный продукт в каждом реакционном сосуде в виде В36, полученного путем переноса протонов из Основания (Base)-НQ в фазе раствора. Путем инкубирования с этими смолами, одновременно либо последовательно, с последующей фильтрацией, прополаскиванием и концентрацией фильтратов, получают очищенные продукты В-ii, отфильтрованные от связанных со смолой продуктов присоединения В33, В36, В38, В39 и В40.

Схема В-6

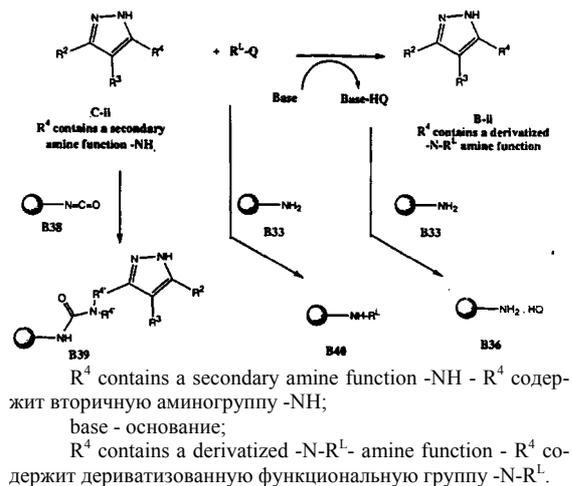


Схема В-7 иллюстрирует превращение основы С-2, содержащей вторичный амин, в необходимые продукты В-ii. В реакционном блоке с параллельным расположением реакционных сосудов отдельные продукты реакции получают в каждом из 48 реакционных сосудов реакционного блока. Раствор упомянутой основы С-2 (ограниченное количество) в диметилформамиде добавляют в реакционные сосуды с последующим добавлением раствора (с 4-кратным стехиометрическим избытком) N-метилморфолина в диметилформамиде. После этого в каждый реакционный сосуд добавляют электрофил R<sup>L</sup>-Q в виде раствора в дихлорэтано: с двойным стехиометрическим избытком, если R<sup>L</sup>-Q представляет собой хлорангидрид либо алкилхлорформат, с полуторным стехиометрическим избытком, если R<sup>L</sup>-Q представляет собой сульфонилхлорид либо с 1,25-кратным стехиометрическим избытком, если R<sup>L</sup>-Q представляет собой изоцианат. Упомянутые реакционные смеси инкубируют при температуре окружающей среды в течение 2-6 ч. После этого в каждый реакционный сосуд вносят значительный избыток (15-20-кратный стехиометрический избыток) смолы В33 с аминогруппой и смолы В32 с изоцианатной функциональной группой. Реакционный блок с внесенной смолой взбалтывают в вертикальном направлении в течение 14-20 ч на ротационном шейкере при температуре окружающей среды для оптимального перемешивания находящейся в реакционных сосудах смеси со смолой. Избыточное количество электрофилов R<sup>L</sup>-Q и непрореагировавший амин-основа С-2 удаляются из реакционной среды, как нерастворимые продукты присоединения В40 и В39, соответственно. Смола В33 также связывает НQ побочный продукт в каждом реакционном сосуде в виде В36, полученного путем переноса протонов из Основания (Base)-НQ в фазе раствора. Путем инкубирования с этими смолами, с последующей фильтрацией и прополаскиванием смесями растворителей, диметилформамида и/или дихлорэтана, в сборных пробирках получают растворы очи-

щенного продукта, отфильтрованного от связанных со смолой продуктов присоединения В33, В36, В38, В39 и В40. Путем концентрации фильтратов получают очищенные продукты В-ii.

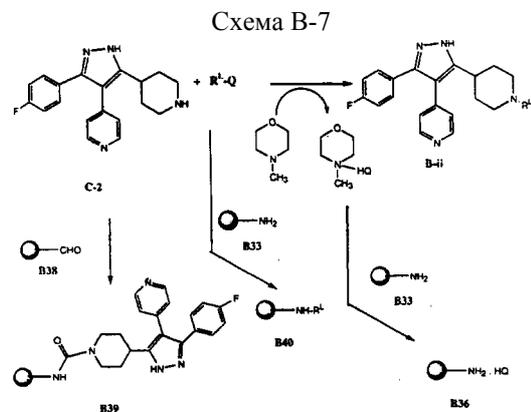
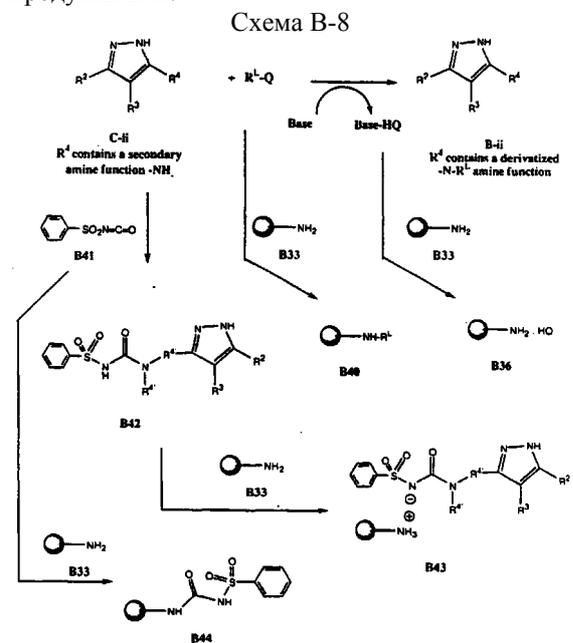


Схема В-8 иллюстрирует другой общий метод синтеза, включающий реакцию основы С-ii, содержащей вторичную аминогруппу в определенном упомянутого R<sup>4</sup> заместителя. В каждый реакционный сосуд вносят основу С-ii, содержащую вторичную аминогруппу, с последующим внесением факультативно в каждый реакционный сосуд стехиометрического избытка специфического электрофила R<sup>L</sup>-Q. Реакция основы С-ii с R<sup>L</sup>-Q осуществляется в присутствии третичного амина при комнатной либо повышенной температуре в смеси полярного апротонного растворителя и/или галогенизированного растворителя. Избыточное количество электрофилов и N-метилморфолина используется для обеспечения более быстрого и/или более полного превращения основы С-ii в продукты В-ii по сравнению с реакциями, в которых не используются стехиометрические избытки электрофилов и N-метилморфолина. Упомянутые реакционные смеси инкубируют при температуре окружающей среды в течение 2-8 ч. После этого в каждый реакционный сосуд вносят обеспечивающий связывание реактив, фенилсульфонилоизоцианат В41. Этот реактив В41 реагирует с оставшейся основой С-ii, включающей вторичный амин, превращая С-ii in situ дериватизованное соединение В42. В результате последующего инкубирования упомянутых смесей в реакционных сосудах со значительным избытком (15-20-кратный стехиометрический избыток) смолы В33 с аминогруппой происходит связывание разновидностей R<sup>L</sup>-Q, НQ, В41 и В42 в фазе раствора в виде связанных со смолой продуктов присоединения В40, В36, В44 и В43, соответственно. Реакционный блок с внесенной смолой взбалтывают в вертикальном направлении в течение 14-20 ч на ротационном шейкере при температуре окружающей среды для оптимального перемешивания находящейся в реакционных сосудах смеси со смолой. Посредством отфильтровывания нерастворимых

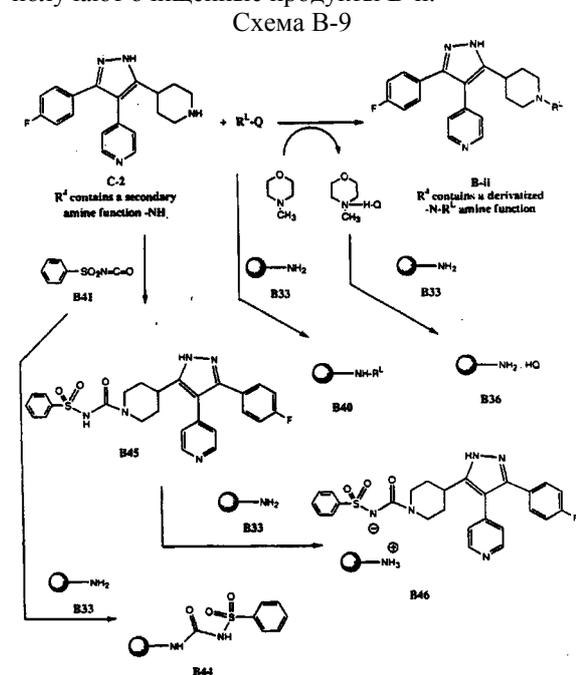
связанных со смолой продуктов присоединения В33, В36, В40, В43 и В44 и последующего прополаскивания осадка смолы в реакционных сосудах с помощью диметилформаида и/или дихлорэтана получают фильтраты, включающие очищенные продукты В-ii. Путем концентрации упомянутых фильтратов получают очищенные продукты В-ii.



$R^4$  contains a secondary amine function -NH -  $R^4$  содержит вторичную аминогруппу -NH;  
 base - основание;  
 $R^4$  contains a derivatized -N-R<sup>1</sup> amine function -  $R^4$  содержит дериватизованную функциональную группу -N-R<sup>1</sup>.

Схема В-9 иллюстрирует метод схемы В-8 с использованием основы С-2. Раствор упомянутой основы С-2 (ограниченное количество) в диметилформаиде добавляют в реакционные сосуды с последующим добавлением раствора (с 4-кратным стехиометрическим избытком) N-метилморфолина в диметилформаиде. После этого в каждый реакционный сосуд добавляют электрофил  $R^L-Q$  в виде раствора в дихлорэтано: с двойным стехиометрическим избытком, если  $R^L-Q$  представляет собой хлорангидрид либо алкилхлорформиат, с полуторным стехиометрическим избытком, если  $R^L-Q$  представляет собой сульфонилхлорид либо с 1,25-кратным стехиометрическим избытком, если  $R^L-Q$  представляет собой изоцианат. Упомянутые реакционные смеси инкубируют при температуре окружающей среды в течение 2-6 ч. После развития реакций в фазе раствора до получения смесей неочищенного продукта, в каждый реакционный сосуд вносят обеспечивающий связывание реактив, фенилсульфонилизоцианат В41, в виде раствора в дихлорэтано. Этот реактив В41 реагирует с оставшейся основой С-2, включающей вторичный амин, превращая С-2 в *in situ*-дериватизованное соединение В45. В результате последующего инкубирования упомянутых смесей в реакционных сосудах со значительным

избытком (15-20-кратный стехиометрический избыток) смолы В33 с аминогруппой происходит связывание разновидностей  $R^L-Q$ , В41 и В45 в фазе раствора в виде связанных со смолой продуктов присоединения В40, В36, В44 и В46, соответственно. Реакционный блок с внешней смолой взбалтывают в вертикальном направлении в течение 20 ч на ротационном шейкере при температуре окружающей среды для оптимального перемешивания находящейся в реакционных сосудах смеси со смолой. Посредством отфильтровывания нерастворимых связанных со смолой продуктов присоединения В33, В36, В40, В44 и В46 и последующего прополаскивания осадка смолы в реакционных сосудах с помощью дихлорэтано получают фильтраты, включающие очищенные продукты В-ii. Путем концентрации упомянутых фильтратов получают очищенные продукты В-ii.



$R^4$  contains a secondary amine function -NH -  $R^4$  содержит вторичную аминогруппу -NH;  
 $R^4$  contains a derivatized -N-R<sup>1</sup> amine function -  $R^4$  содержит дериватизованную функциональную группу -N-R<sup>1</sup>.

Схема В-10 иллюстрирует другой общий метод синтеза в реакционном блоке с параллельным расположением реакционных сосудов для дериватизации основы С-iii, содержащей карбоновую кислоту. Основа С-iii со свободной карбоксильной функциональной группой реагирует в пространственно адресованных параллельно расположенных реакционных сосудах реакционного блока с избытком факультативно различных первичных либо вторичных аминов В47 в присутствии связанного с полимером карбодимидного реактива В48 и третичного амина в смеси полярного апротонного и/или галогенизированного растворителя. После того, как смесь неочищенного продукта в каждом реакционном сосуде отфильтрована от смол В48 и

В49, каждую реакционную смесь очищают посредством обработки реактивом В50, обеспечивая связывание (тетра-фторфталевый ангидрид). Упомянутый реактив В50 реагирует с оставшимся избытком амина В47 с образованием *in situ*-derivатизованных промежуточных продуктов В51, включающих карбоксилотную молекулярную распознающую функциональную группу. В результате последующего инкубирования каждой реакционной смеси с 15-20-кратным стехиометрическим избытком смолы В33 с аминогруппой происходит связывание В51, В50 и любой оставшейся кислотной основы С-iii в виде связанных со смолой продуктов присоединения В52, В53 и В54, соответственно. Посредством отфильтровывания продуктов В-iii в фазе раствора от упомянутых связанных со смолой продуктов присоединения и прополаскивания осадков смолы с помощью полярного апротонного и/или галогенизированного растворителя получают фильтраты, включающие очищенные продукты В-iii. Путем концентрации упомянутых фильтратов получают очищенные продукты В-iii.

Схема В-10

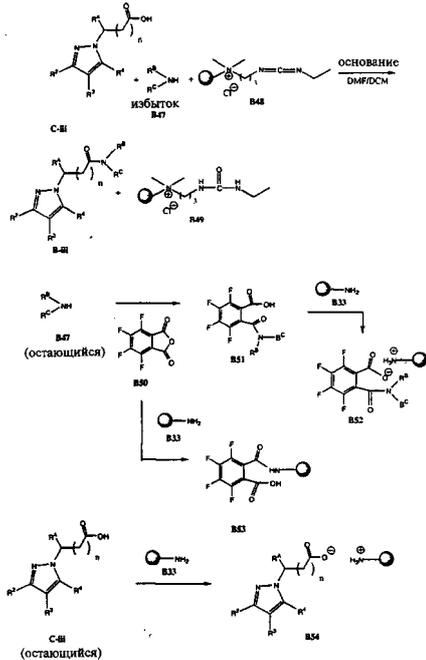
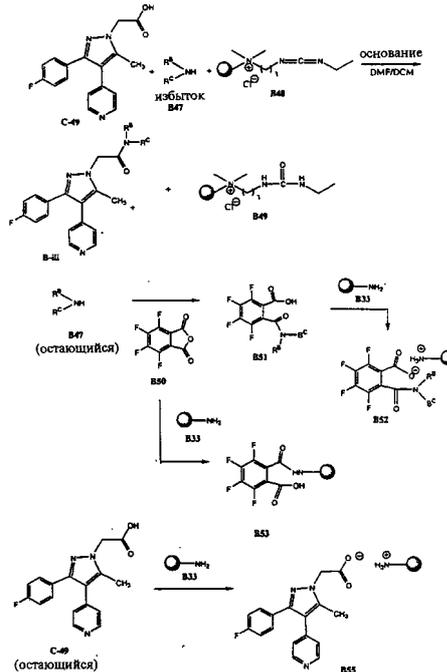


Схема В-11 иллюстрирует превращение основы С-49, включающей кислоту, в необходимые амидные продукты В-iii в формате параллельного синтеза. В каждый реакционный сосуд, содержащий связанный с полимером карбодиимидный реактив В48 (5-кратный стехиометрический избыток), добавляют ограниченное количество упомянутой основы С-49 в виде раствора в диметилформамиде. К полученной суспензии в каждый реакционный сосуд добавляют вначале раствор пиридина (4-кратный стехиометрический избыток) в дихлорметане, затем избыточное количество специфического амина В47 в виде раствора в диметилформамиде (1,5-кратный стехиометрический избы-

ток). После этого упомянутый параллельный реакционный блок взбалтывают в вертикальном направлении на ротационном шейкере в течение 16-18 часов при температуре окружающей среды и содержимое фильтруют для отделения смеси продукта в фазе раствора от связанного со смолой реактива В48 и связанного со смолой побочного продукта В49 реактива. Полученные растворы (фильтраты), содержащие смесь необходимых амидных продуктов В-iii, избытка аминов В47 и любой непрореагировавшей основы С-49, содержащей кислоту, обрабатывают тетрафторфталевым ангидридом В50. В50 превращает избыточные амины В47 в каждом реакционном сосуде, содержащем фильтрат, в соответствующую связываемую полукислотную форму В51. После инкубирования в течение двух часов в каждый реакционный сосуд вносят избыточное количество смолы В33 с аминогруппой и дихлорметана. Упомянутая аминокислотная смола В33 превращает В51, любой остаток В50 и любой остаток С-49 в соответствующие связанные со смолой продукты присоединения В52, В53 и В55, соответственно. Реакционный блок с внесенной смолой взбалтывают в вертикальном направлении в течение 16 часов на ротационном шейкере при температуре окружающей среды для оптимального перемешивания находящейся в реакционных сосудах смеси со смолой. Посредством отфильтровывания нерастворимых связанных со смолой продуктов присоединения В33, В52, В53 и В55 и последующего прополаскивания осадка смолы в реакционных сосудах с помощью диметилформамида получают фильтраты, включающие очищенные продукты В-iii. Путем концентрации упомянутых фильтратов получают очищенные продукты В-iii.

Схема В-11



Несмотря на то, что на схемах В-1-В-11 описана технология использования параллельной химической библиотеки для получения соединений с общими формулами В-і, В-іі и В-ііі, следует заметить, что обычный квалифицированный специалист в области классической химии органического синтеза может получить В-і, В-іі и В-ііі традиционными способами (за один раз получают одно соединение в традиционной стеклянной химической посуде и очищают его традиционными средствами, например хроматографированием и/либо кристаллизацией).

На схеме С-1 представлен общий синтез пиридилпиразоловых основ С-і, С-іі и С-ііі.

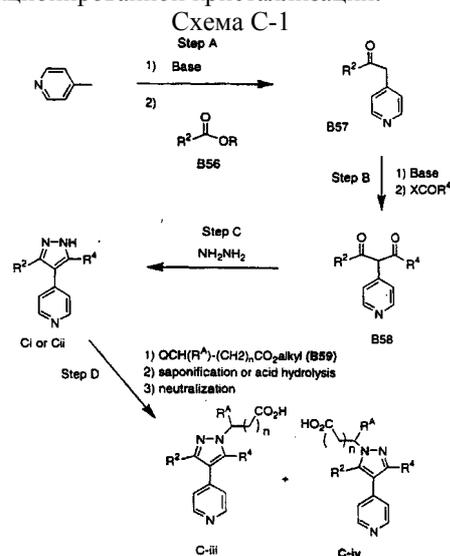
Этап А. Пиколин обрабатывают основанием, выбранным из группы (однако, не ограничиваясь ею), включающей *n*-бутиллитий (*n*-BuLi), диизопропиламид лития (LDA), гексаметилдисиладид лития (LiHMDS), *t*-бутоксид калия (*t*-BuOK) либо гидрид натрия (NaH), в органическом растворителе, например, тетрагидрофуране (THF), диэтиловом эфире, *t*-бутилметилом эфире, *t*-BuOH либо диоксане, при температуре от  $-78^{\circ}\text{C}$  до  $50^{\circ}\text{C}$  в течение периода времени от 10 мин до 3 ч. После этого к раствору эфира В56 добавляют металлизированный раствор пиколина. Полученную реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин-48 ч; в течение этого промежутка времени температура может колебаться в пределах от  $-20$  до  $120^{\circ}\text{C}$ . После этого полученную смесь выливают в воду и экстрагируют органическим растворителем. После высушивания и удаления растворителя, пиридилмонокетон В57 выделяют в виде неочищенного твердого вещества, которое может очищаться кристаллизацией и/или хроматографированием.

Этап В. Раствор упомянутого пиридилмонокетона В57 в эфире, тетрагидрофуране, *t*-BuOH либо диоксане добавляют к основанию, выбранному из группы (ею, однако, не ограничиваясь), включающей *n*-BuLi, диизопропиламид лития, LiHMDS, *t*-BuOK либо NaH, в гексане, тетрагидрофуране, диэтиловом эфире, *t*-бутилметилом эфире либо *t*-BuOH при температуре от  $-78$  до  $50^{\circ}\text{C}$  в течение периода времени от 10 мин до 3 ч. После этого к упомянутому аниону монокетона В57 в виде раствора в тетрагидрофуране, эфире либо диоксане добавляют соответствующим образом замещенный активированный эфир либо галогенангидрид, полученный из  $\text{R}_4\text{-CO}_2\text{H}$ , с поддержанием температуры в пределах от  $-50$  до  $50^{\circ}\text{C}$ . Полученную смесь перемешивают при указанной температуре в течение периода времени от 5 мин до трех часов. Полученный промежуточный продукт пиридилдикетон В58 используют без очистки на этапе С.

Этап С. Раствор, содержащий пиридилдикетон В58, резко охлаждают водой и рН доводят до уровня 4-8 с помощью неорганической либо органической кислоты, выбранной из числа

НОAc,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , HCl либо  $\text{HNO}_3$ . Температуру на этом этапе поддерживают в пределах от  $-20^{\circ}\text{C}$  до комнатной. После этого к упомянутой смеси добавляют гидразин либо гидрат гидразина, с поддержанием температуры в пределах от  $-20$  до  $40^{\circ}\text{C}$  в течение периода времени от 30 мин до 3 ч. После этого полученную смесь выливают в воду и экстрагируют органическим растворителем. Пиридилпиразол С-і либо С-іі получают в виде неочищенного твердого вещества, которое может очищаться хроматографированием либо кристаллизацией.

Этап D. В некоторых случаях пиридилпиразол С-і либо С-іі алкилируют  $\text{Q-C(R}^A\text{)}-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2$  алкилом, где Q - галоген. С-і либо С-іі обрабатывают основанием, выбранным из группы, включающей NaH, NaOEt, KOtBu либо  $\text{NEt}_3$  в органическом растворителе, например, тетрагидрофуране, метилхлориде, диоксане либо диметилформамиде, при температуре от  $-20$  до  $150^{\circ}\text{C}$  в течение периода времени от 30 минут до 12 ч. После этого полученный эфир алкилированного пиридилпиразола гидролизуют до кислоты посредством обработки NaOH или LiOH в водно-спиртовых смесях либо в смесях тетрагидрофурана-воды. Согласно альтернативному варианту, упомянутая эфирная функциональная группа удаляется посредством обработки органической либо неорганической кислотой, если упомянутым алкильным остатком является *t*-бутил. Подкисление с последующим экстрагированием с помощью органического растворителя обеспечивает получение С-ііі, который может очищаться хроматографическим либо кристаллографическим способом. В некоторых случаях, образуются также региоизомерные алкилированные продукты С-іv. Необходимый С-ііі может быть отделен от С-іv посредством хроматографической очистки либо путем фракционированной кристаллизации.



step - этап;  
base - основание;  
 $\text{QCH(R}^A\text{)}-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{alkyl}$  (B59) -  $\text{QCH(R}^A\text{)}-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2$  алкил (B59);

saponification or acid hydrolysis - омыление либо кислотный гидролиз;  
neutralization – нейтрализация.

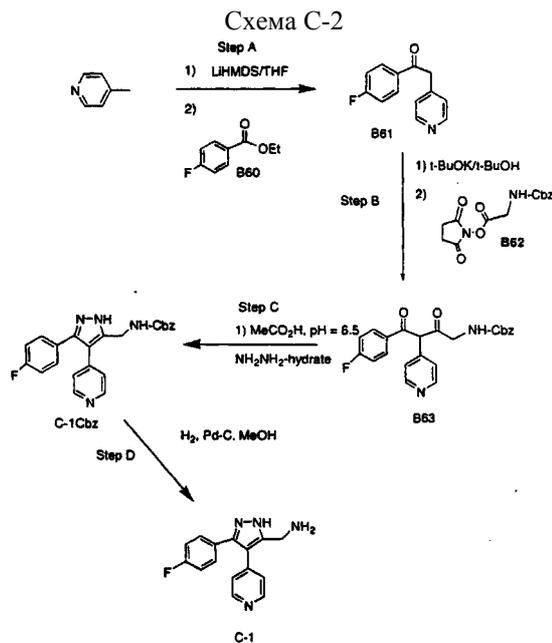
На схеме С-2 представлен синтез пиридилпиразоловой основы С-1.

Этап А. Пиколин добавляют к раствору LiHMDS в тетрагидрофуране при комнатной температуре в течение промежутка времени от 30 мин до 1 ч. Полученный раствор дополнительно перемешивают в течение от 30 мин до 1 ч при комнатной температуре. После этого полученный раствор добавляют к неразбавленному р-фторбензоату этила В60 при комнатной температуре в течение 1-2 ч. После этого полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16-24 ч. К полученной реакционной смеси добавляют равные порции воды и этилацетата и полученную смесь разделяют в экстракционной воронке. Полученный органический слой сушат, фильтруют и выпаривают с получением маслянистого твердого вещества. После этого добавляют гексаны, упомянутое твердое вещество отфильтровывают и промывают холодными гексанами с получением пиридилмонокетона В61 для использования на этапе В.

Этап В. Упомянутый пиридилмонокетон В61 в виде раствора в тетрагидрофуране добавляют в колбу, температура которой поддерживается на уровне комнатной, в которой находится t-BuOK в смеси растворителей тетрагидрофурана и t-BuOH. Образуется осадок желтого цвета; перемешивание при комнатной температуре продолжают в течение 1-3 ч. По истечении указанного промежутка времени, при комнатной температуре в течение 1-3 ч прикапывают N-Cbz-защищенный N-гидроксисукцинимид В62 в виде раствора в тетрагидрофуране. Этот раствор, содержащий неочищенный дикетон В63, используется непосредственно на этапе С.

Этап С. Упомянутый раствор этапа В обрабатывают водой, и pH с помощью уксусной кислоты доводят до уровня между 6 и 7. После этого к полученной смеси в течение 30 мин-1 ч при комнатной температуре прикапывают гидрат гидразина в виде раствора в воде. В упомянутую колбу добавляют воду и этилацетат и полученную смесь разделяют на делительной воронке. Полученный органический слой сушат, фильтруют и выпаривают с получением неочищенного масла, которое очищают геляхроматографированием с получением очищенного С-1Cbz.

Этап D. Упомянутую Cbz (бензилоксикарбонильную) защитную группу, содержащуюся в соединении С-1Cbz, отщепляют с помощью газообразного водорода под давлением и Pd-C в метаноле. Необходимый амин С-1 получают посредством фильтрации и концентрирования.



step - этап;  
NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>-hydrate - NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>-гидрат

Ряд пиридилпиразоловых основ типа С-в получают, как показано на схеме С-3.

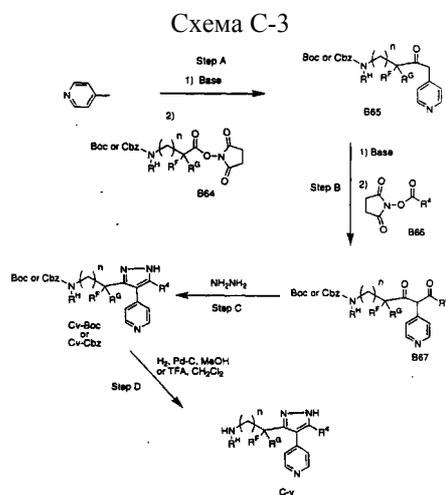
Этап А. Пиколин обрабатывают основанием, которое выбирают из группы (ею, однако, не ограничиваясь), включающей n-BuLi, диизопропиламид лития, LiHMDS, t-BuOK либо NaN, в органическом растворителе, например, тетрагидрофуране, эфире, t-BuOH либо диоксане при температуре от -78°C до 50°C в течение периода времени от 10 мин до 3 ч. После этого полученный металлизированный раствор пиколина добавляют к раствору соответствующим образом активированного эфирного аналога карбоновой кислоты CbzNR<sup>H</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CR<sup>F</sup>(R<sup>G</sup>)-CO<sub>2</sub>H либо BocNR<sup>H</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CR<sup>F</sup>(R<sup>G</sup>)-CO<sub>2</sub>H, в предпочтительном варианте, однако без ограничения, N-гидроксисукцинимиде В64. Полученную реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин-48 ч; в течение этого промежутка времени температура может колебаться в пределах от -20 до 120°C. После этого полученную смесь выливают в воду и экстрагируют органическим растворителем. После высушивания и удаления растворителя, пиридилмонокетон В65 выделяют в виде неочищенного твердого вещества, которое может очищаться кристаллизацией и/или хроматографированием.

Этап В. Раствор упомянутого пиридилмонокетона В65 в эфире, тетрагидрофуране, t-BuOH либо диоксане добавляют к основанию, выбранному из группы (ею, однако, не ограничиваясь), включающей n-BuLi, диизопропиламид лития, LiHMDS, t-BuOK либо NaN, в гексане, тетрагидрофуране, эфире, диоксане либо t-BuOH при температуре от -78°C до 50°C в течение периода времени от 10 мин до 3 ч. Упомянутый анион иногда выпадает в осадок в виде твердого вещества желтого цвета. После этого к

упомянутому аниону монокетона в виде раствора в тетрагидрофуране, эфире либо диоксане добавляют соответствующим образом замещенный активированный эфир, например, N-гидроксисукцинимид В66, с поддержанием температуры в пределах от  $-50$  до  $50^\circ\text{C}$ . Полученную смесь перемешивают при указанной температуре в течение периода времени от 5 мин до 3 ч. Полученный промежуточный продукт пиридилдикетон В67 используют без дополнительной очистки на этапе С.

Этап С. Раствор, содержащий пиридилдикетон В67, резко охлаждают водой и рН доводят до уровня 4-8 с помощью неорганической либо органической кислоты, выбранной из числа  $\text{HOAc}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HCl}$  либо  $\text{HNO}_3$ . Температуру на этом этапе поддерживают в пределах от  $-20^\circ\text{C}$  до комнатной. После этого к упомянутой смеси добавляют гидразин либо гидрат гидразина, с поддержанием температуры в пределах от  $-20^\circ\text{C}$  до  $40^\circ\text{C}$  в течение периода времени от 30 мин до 3 ч. После этого полученную смесь выливают в воду и экстрагируют органическим растворителем. Пиридилпиразол C-vBoc либо C-vCbz получают в виде неочищенного твердого вещества, которое очищают хроматографированием либо кристаллизацией.

Этап D. Упомянутые карбаматные защитные группы из C-vBoc либо C-vCbz удаляют с получением основ C-v, содержащих либо свободный первичный амин ( $\text{R}^H$  - водород), либо свободный вторичный амин ( $\text{R}^H$  не равен водороду). Упомянутые Boc защитные карбаматные группы отщепляют с помощью смеси (1:1) трифторуксусной кислоты (TFA)/ метиленхлорида при комнатной температуре в течение нескольких часов. Упомянутые CBZ карбаматные защитные группы отщепляют с помощью газообразного водорода под давлением и Pd-C в спиртовом растворителе. После этого полученные амины C-v факультативно кристаллизуют либо очищают посредством хроматографирования.

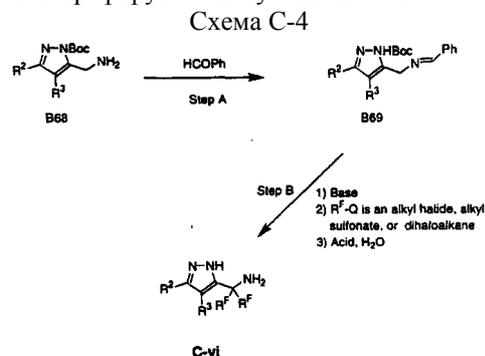


step - этап;  
base - основание;  
or - либо.

Синтез основ C-vi осуществляют, как показано на схеме C-4.

Этап А. Вос защищенный пиридилпиразол В68 обрабатывают бенальдегидом в метиленхлориде при комнатной температуре в присутствии осушителя в течение 1-24 ч. После этого растворитель выпаривают и полученный имин В69 используют на этапе В без дополнительной очистки.

Этап В. Упомянутый пиридилпиразолимин В69 растворяют в тетрагидрофуране и перемешивают в атмосфере азота при температуре в пределах от  $-78$  до  $-20^\circ\text{C}$ . К полученной смеси прикапывают основание, например, диизопропиламид лития,  $n\text{-BuLi}$  либо  $\text{LiHMDS}$ , которую после этого дополнительно перемешивают в течение промежутка времени от 10 мин до 3 ч. После этого к упомянутой смеси добавляют два пятых эквивалента алкилирующего агента  $\text{R}^F\text{-Q}$  и перемешивание продолжают в течение нескольких часов. После этого полученную смесь резко охлаждают кислотой, выдерживают до нагревания до комнатной температуры и перемешивают в течение нескольких часов до завершения отщепления упомянутых Boc и иминовой функциональных групп. рН доводят до 12, после чего упомянутую смесь экстрагируют органическим растворителем с последующим высушиванием и выпариванием. Затем неочищенный пиридилпиразол кристаллизуют и/либо хроматографируют с получением C-vi.



step - этап;  
base - основание;  
 $\text{R}^F\text{-Q}$  is an alkyl halide, alkyl sulfonate, or dihaloalkane - алкилгалогенид, алкилсульфонат либо дигалогеналкан;  
acid,  $\text{H}_2\text{O}$  - кислота,  $\text{H}_2\text{O}$ .

Синтез малеимидсодержащих основ C-vii осуществляют, как показано на схеме C-5.

Упомянутые малеимидпиразоловые основы C-vii синтезируют, как показано на схеме C-5. Посредством реакции конденсации первичного амина  $\text{H}_2\text{N-R}$  с малеиновым ангидридом В70, замещенным в положении 3 бромом, хлором либо трифлатной группой, получают соединение В71. После этого полученное малеимидное производное В71 реагирует с ацетофеноновым производным В72 в присутствии катализатора  $\text{Pd}(0)$  и основания с получением соединения

В73. Затем метиленовое положение В73 ацилируют ангидридом кислоты В74 либо активированным кислотным эфиром В75 с получением дикетонного производного В76. Полученный дикетон В76 конденсируют с гидразином с получением необходимой малеимидпиразоловой основы С-vii.

Схема С-5

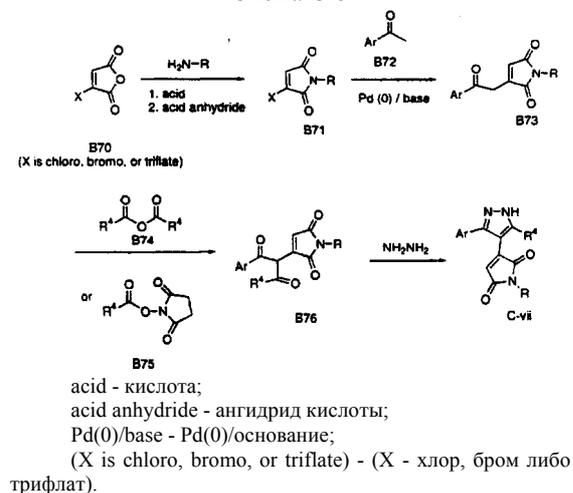


Схема С-6 иллюстрирует синтез малеимидпиразоловой основы С-63, где R<sup>4</sup> - водород. Упомянутый синтез начинается реакцией конденсации броммалеинового ангидрида В77 с 2,4-диметоксибензиламином в уксусной кислоте и уксусном ангидриде с получением промежуточного продукта В78. После этого малеимид В78 обрабатывают 4'-фторацетофеноном в присутствии каталитического количества Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> и t-бутоксид натрия с получением фторацетофенозамещенного малеимида В79. В79 обрабатывают трет-бутоксидом (диметиламино)метаном с получением α-кетоенамина В80. Полученный α-кетоенамин В80 конденсируют с гидразином с получением малеимидпиразолового каркаса В81. 2,4-диметоксибензильную защитную группу факультативно удаляют с помощью церийнитрата аммония (CAN) с получением соединения С-63.

Схема С-6

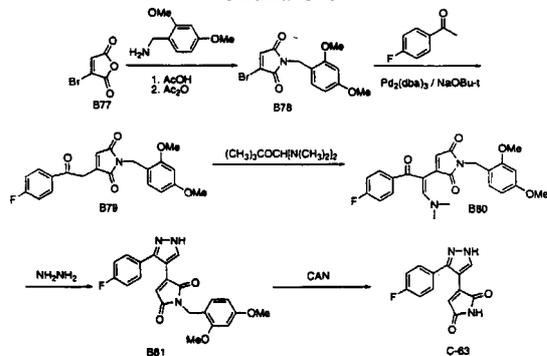
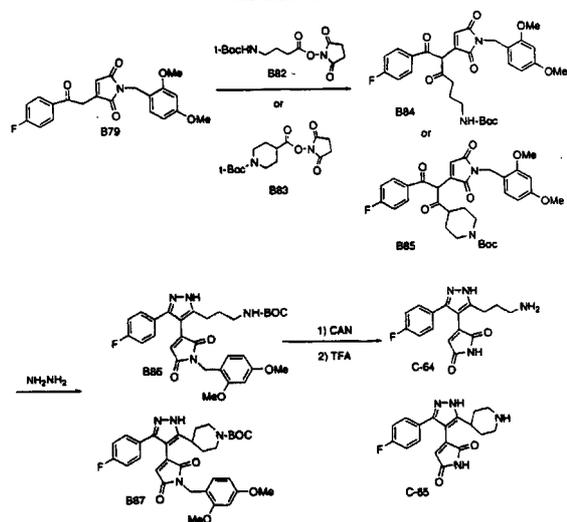


Схема С-7 иллюстрирует синтез малеимидсодержащих основ С-64 и С-65. Упомянутые основы С-49 и С-50 синтезируются в соответствии с общими методами, иллюстрирован-

ными на схеме С-5; в качестве примера приводится использование N-гидроксисукцинимидов В82 и В83 для получения малеимидсодержащих пиразолов В86 и В87, соответственно. Факультативное удаление 2,4-диметоксибензильных групп с помощью церийнитрата аммония (CAN) с последующим удалением Вос-защитных групп с помощью трифторуксусной кислоты (TFA) обеспечивает получение основ С-64 и С-65.

Схема С-7



Далее представлено более полное описание различных смол с функциональными группами и реактивов, обеспечивающих связывание, используемых для получения и очистки параллельных реакционных смесей, включая их коммерческий источник либо справочную литературу по их получению.

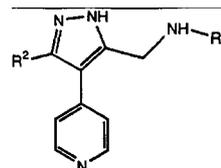
- B32 полистирол с 4-бензилдиксидбензальдегидной функциональной группой. № 01-64-0182 по каталогу компании Novabiochem. получен согласно описанию, приведенному в работе Д.Л. Флинн (D.L. Flynn) и других, J. American Chemical Society (1977) 112, 4874-4881.
- B33 полистирол с метилизоцианатной функциональной группой, № 01-64-0169 по каталогу компании Novabiochem.
- B38 полистирол с метилизоцианатной функциональной группой, № 01-64-0169 по каталогу компании Novabiochem.
- B48 этилендиол, связанный с полимером, получен согласно описанию, приведенному в работе М.К. Десаи (M.C. Desai) и других, Tetrahedron Letters (1993) 24, 7685.
- B41 бензолсульфонилизоцианат, закупленный от компании Aldrich Chemical Company, каталожный номер 23229-7.
- B50 тетра-фторфталеый ангидрид, закупленный от компании Aldrich Chemical Company, каталожный номер 33901-6.

Экспериментальная методика для параллельного синтеза ряда амидов, карбаматов, мочевины и сульфамидов В-0001-В-0048 из основы С-1.

#### Примеры В-0001-В-0048

В каждый реакционный сосуд (полипропиленовые шприц-пробирки с пористой фриттой, закрытые в нижней части) параллельного реакционного аппарата вносили по 200 мкл диметилформамида. В каждый реакционный сосуд добавляли концентрированный раствор амина С-1 в диметилформамиде (0,1М, 500 мкл), затем концентрированный раствор N-метилморфолина в диметилформамиде (0,1М, 200 мкл). После этого в соответствующие реакционные

сосуды добавляли концентрированный раствор каждого из электрофилов: а) 500 мкл 0,2М раствора хлорангидридов в дихлорэтано либо б) 500 мкл 0,2М раствора хлорформатов в дихлорэтано либо с) 313 мкл 0,2М раствора изоцианатов в дихлорэтано либо d) 375 мкл 0,2М раствора сульфонилхлоридов в дихлорэтано. После этого содержимое упомянутого параллельного реакционного аппарата взбалтывали на ротационном шейкере (ротационный шейкер Labline Benchtop) при 200 об/мин при температуре окружающей среды (23-30°C) в течение 2-3 ч в слабом потоке азота. В этот момент каждый реакционный сосуд обрабатывали приблизительно 250 мг полиаминовой смолы В33 (4,0 экв. N/г смолы) и приблизительно 100 мг полиальдегидной смолы В32 (2,9 ммоль/г смолы). Содержимое каждого реакционного сосуда разбавляли 1 мл диметилформамида и 1 мл дихлорэтана; взбалтывание на ротационном шейкере продолжали при 200 об/мин в течение 14-20 ч при температуре окружающей среды. После этого каждый реакционный сосуд открывали и необходимые продукты в фазе раствора отделяли от нерастворимых охлажденных побочных продуктов фильтрацией и сбором в отдельные конические пробирки. Каждый реакционный сосуд дважды промывали дихлорэтаном (1 мл), смывы собирали. После этого полученные растворы выпаривали до сухости в аппарате компании Savant (ультрацентрифуга, снабженная вакуумным насосом с регулируемой установкой температуры и улавливателем растворов для конденсирования паров летучих растворителей). После этого полученные амидные, карбаматные, мочевиные и сульфамидные продукты взвешивали и исследовали с целью определения характеристик. Выход и аналитические данные по продуктам, полученным с помощью упомянутого метода, представлены далее.



ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИСЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮДАЕМЫЙ МАСС СПЕКТР (M+H)
B-0001			85	397	398
B-0002			94	412	413
B-0003			91	340	341
B-0004			79	368	369
B-0005			92	498	499
B-0006			92	416	417
B-0007			86	450	451

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИСЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮДАЕМЫЙ МАСС СПЕКТР (M+H)
B-0008			86	448	449
B-0009			83	368	369
B-0010			86	338	339
B-0011			92	402	403
B-0012			74	442	443
B-0013			91	446	447
B-0014			84	352	353
B-0015			94	380	381
B-0016			89	440	441
B-0017			83	498	499

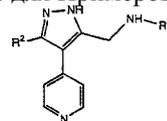
ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% Выход	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС-СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-0018			24	439	440
B-0019			89	474	475
B-0020			90	440	441
B-0021			85	386	387
B-0022			35	417	418
B-0023			94	397	398
B-0024			87	417	418
B-0025			5	354	-
B-0026			87	426	427
B-0027			89	350	351

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% Выход	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС-СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-0028			92	456	457
B-0029			89	428	429
B-0030			37	498	499
B-0031			18	407	408
B-0032			86	462	463
B-0033			3	352	-
B-0034			92	446	447
B-0035			28	569	570
B-0036			93	416	417
B-0037			91	422	423

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% Выход	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС-СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-0038			84	390	393
B-0039			87	402	403
B-0040			92	416	417
B-0041			75	444	445
B-0042			54	390	391
B-0043			80	396	397
B-0044			81	310	311
B-0045			91	408	409
B-0046			25	464	465
B-0047			88	430	431

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% Выход	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС-СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-0048			95	414	415

Представленные далее примеры B-0049-B-1573 были получены по аналогии с методикой, описанной ранее для Примеров B0001-B0048.



ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% Выход	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС-СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-0049			85	414	415
B-0050			9	458	459
B-0051			91	426	427
B-0052			79	407	408
B-0053			92	407	408
B-0054			92	363	364
B-0055			86	505	506

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0056			86	487	488
B-0057			83	394	395
B-0058			86	462	463
B-0059			92	466	467
B-0060			74	456	457
B-0061			35	458	459
B-0062			94	458	459
B-0063			87	372	373
B-0064			5	394	395
B-0065			87	420	395

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0066			89	350	351
B-0067			92	386	387
B-0068			89	432	433
B-0069			37	390	391
B-0070			18	432	433
B-0071			86	440	441
B-0072			3	432	433
B-0073			92	450	451
B-0074			28	380	391
B-0075			93	402	403

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0076			91	400	401
B-0077			84	382	383
B-0078			87	396	397
B-0079			92	364	365
B-0080			75	447	448
B-0081			54	370	371
B-0082			80	430	431
B-0083			81	382	383
B-0084			91	464	465
B-0085			25	462	463

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0086			88	432	433
B-0087			95	416	417
B-0088				438	439
B-0089				336	337
B-0090				444	445
B-0091				368	369
B-0092				506	507
B-0093				436	437
B-0094				461	462
B-0095				408	409

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-0096				410	411

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-0097			14	486	487
B-0098			8	465	-
B-0099			75	464	465
B-0100			72	388	389
B-0101			23	408	409
B-0102			37	487	488
B-0103			11	492	493

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-0104			59	426	427
B-0105			79	360	361
B-0106			56	374	375
B-0107			33	346	347
B-0108			12	466	467
B-0109			65	450	451
B-0110			55	458	459
B-0111			41	458	459
B-0112			19	467	468
B-0113			78	453	454

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-0114			14	453	454
B-0115			33	453	-
B-0116			11	459	487
B-0117			77	438	439
B-0118			52	422	423
B-0119			82	434	435
B-0120			49	422	423
B-0121			64	414	415
B-0122			87	501	502
B-0123			100	450	451

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-0124			87	456	457
B-0125			45	472	473
B-0126			100	476	477
B-0127			100	433	434
B-0128			100	482	-
B-0129			96	480	481
B-0130			93	468	469
B-0131			90	468	469
B-0132			78	436	437
B-0133			76	426	427

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0134			87	444	445
B-0135			67	476	477
B-0136			100	570	-
B-0137			35	480	481
B-0138			60	500	-
B-0139			73	585	586
B-0140			62	434	459
B-0141			100	483	484
B-0142			90	444	445
B-0143			61	492	493

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0144			49	448	449

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0145			48	433	434
B-0146			32	415	416
B-0147			67	471	472
B-0148			79	465	-
B-0149			65	353	354
B-0150			53	465	466
B-0151			68	401	402

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0152			39	383	-
B-0153			96	427	428
B-0154			44	459	460
B-0155			74	479	480
B-0156			44	459	460
B-0157			72	415	416
B-0158			96	445	446
B-0159			97	411	412
B-0160			49	417	418
B-0161			93	459	460

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0162			91	405	406
B-0163			94	455	456
B-0164			84	455	456
B-0165			52	411	412
B-0166			72	417	418
B-0167			66	447	448
B-0168			27	415	416
B-0169			91	415	416
B-0170			8	351	352
B-0171			10	437	438

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0172			62	471	472
B-0173			40	455	456
B-0174			92	405	406
B-0175			96	387	388
B-0176			25	415	416
B-0177			100	397	398
B-0178			34	429	430
B-0179			72	429	430
B-0180			91	463	464
B-0181			100	463	464

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0182			50	447	448
B-0183			22	455	456
B-0184			63	465	466
B-0185			65	471	472
B-0186			42	429	430
B-0187			62	481	482
B-0188			98	439	440
B-0189			21	453	454
B-0190			57	417	418
B-0191			24	477	478

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0192			35	455	456

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0193			42	378	379
B-0194			65	365	366
B-0195			93	587	588
B-0196			82	365	366
B-0197			100	587	588
B-0198			86	373	374
B-0199			81	373	374

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0200			78	373	374
B-0201			95	352	353
B-0202			100	416	417
B-0203			69	354	355
B-0204			93	340	341
B-0205			94	354	355
B-0206			78	424	425
B-0207			82	326	327
B-0208			88	378	379
B-0209			83	362	363

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛО- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0210			100	364	365
B-0211			60	325	326
B-0212			79	339	340
B-0213			71	353	354
B-0214			77	311	312
B-0215			24	353	354
B-0216				339	340
B-0217				381	382
B-0218				365	366
B-0219				401	402

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛО- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0220				415	416
B-0221				367	368

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛО- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0222			96	486	487
B-0223			100	465	466
B-0224			75	486	509a
B-0225			100	442	443
B-0226			88	482	483
B-0227			73	482	483
B-0228			37	452	-

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛО- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0229			100	476	477
B-0230			94	476	477
B-0231			100	460	461
B-0232			90	440	441
B-0233			99	476	477
B-0234			100	486	487,489
B-0235			89	486	487,489
B-0236			100	476	477
B-0237			100	476	477
B-0238			92	438	-

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛО- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0239			100	442	443
B-0240			100	442	443
B-0241			100	476	477
B-0242			100	460	461
B-0243			87	456	457
B-0244			100	436	437
B-0245			100	422	423
B-0246			100	452	453
B-0247			100	476	477
B-0248			73	468	-

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>J</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0249			100	516	517.519
B-0250			72	458	-
B-0251			100	427	428
B-0252			100	450	451
B-0253			100	472	473
B-0254			100	433	434
B-0255			84	547	548
B-0256			100	484	507a
B-0257			85	534	535
B-0258			100	491	492

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>J</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0259			100	554	555
B-0260			91	500	501
B-0261			100	486	487
B-0262			100	481	482
B-0263			100	554	555
B-0264			75	375	376
B-0265			71	459	460
B-0266			100	412	413

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>J</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0267			100	386	387
B-0268			89	406	407
B-0269			84	386	387
B-0270			92	440	441
B-0271			98	428	429
B-0272			57	498	499
B-0273			100	440	441

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>J</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0274			94	397	398
B-0275			90	422	423
B-0276			100	408	409
B-0277			88	408	409
B-0278			100	426	427
B-0279			54	440	441
B-0280			79	414	415
B-0281			82	458	459
B-0282			89	426	427
B-0283			90	458	459

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0284			100	458	459
B-0285			94	458	459
B-0286			100	458	459
B-0287			96	458	459
B-0288			100	458	459
B-0289			96	406	407
B-0290			96	386	387
B-0291			95	440	441
B-0292			94	390	391
B-0293			100	408	409

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0294			100	440	441
B-0295			91	408	409
B-0296			96	426	427
B-0297			88	390	391
B-0298			95	408	409
B-0299			90	408	409
B-0300			95	406	407
B-0301			99	450	451,453
B-0302			94	440	441
B-0303			100	378	379

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0304			100	391	392

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0305			70	326	327
B-0306			58	340	341
B-0307			59	354	355
B-0308			60	368	369
B-0309			61	352	353
B-0310			61	366	367
B-0311			65	356	357

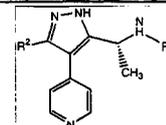
ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0312			75	342	343
B-0313			68	356	357
B-0314			31	370	371
B-0315			61	384	385
B-0316			75	368	369
B-0317			62	366	367
B-0318			52	388	389
B-0319			53	424	425
B-0320			50	424	425
B-0321			54	442	443

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% Выход	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-0322			64	474	475
B-0323			58	474	475
B-0324			60	422	423
B-0325			64	422	423
B-0326			58	422	423
B-0327			63	378	379
B-0328			68	389	390
B-0329			63	362	363
B-0330			48	376	377
B-0331			66	424	425

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% Выход	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-0332			61	442	443
B-0333			60	458	459
B-0334			55	502	503
B-0335			60	454	455
B-0336			100	500	501
B-0337			65	458	-
B-0338			69	502	503
B-0339			69	454	-
B-0340			77	492	493
B-0341			64	458	459

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% Выход	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-0342			41	438	-
B-0343			63	430	431
B-0344			96	464	465
B-0345			62	507	508
B-0346			56	497	498
B-0347			61	341	342
B-0348			3	367	-
B-0349			57	403	404
B-0350			57	481	482
B-0351			31	355	356

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% Выход	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-0352			51	397	398



ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% Выход	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-0353			71	382	383
B-0354			35	512	513
B-0355			37	352	353
B-0356			57	404	405
B-0357			88	366	367
B-0358			88	410	411
B-0359			100	324	325

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0360			56	364	365
B-0361			70	350	351
B-0362			100	464	465
B-0363			73	512	513
B-0364			88	377	378
B-0365			70	396	397
B-0366			100	354	355
B-0367			71	416	417
B-0368			85	454	455
B-0369			40	440	441

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0370			94	364	365
B-0371			88	460	461
B-0372			69	430	431
B-0373			100	430	431
B-0374			75	400	401
B-0375			74	386	387
B-0376			53	378	379
B-0377			71	387	388
B-0378			69	387	388
B-0379			66	387	388

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0380			85	416	417
B-0381			93	430	431
B-0382			84	382	383
B-0383			74	583	584
B-0384			63	438	439

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0385			83	440	441
B-0386			99	422	423
B-0387			47	388	389
B-0388			100	448	449
B-0389			71	436	437
B-0390			100	458	459
B-0391			45	414	415

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0392			100	440	441
B-0393			75	388	389
B-0394			92	402	403
B-0395			87	374	375
B-0396			86	360	361
B-0397			81	452	453
B-0398			88	428	429
B-0399			99	436	437
B-0400			82	482	483
B-0401			94	357	358

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0402			73	325	326
B-0403			91	415	416
B-0404			41	379	380
B-0405			88	395	396
B-0406			100	419	420
B-0407			52	353	354
B-0408			83	339	340
B-0409			74	415	416
B-0410			100	419	420
B-0411			94	429	430

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0412			91	365	366
B-0413			79	367	368
B-0414			85	429	430
B-0415			82	401	402
B-0416			93	429	430
B-0417			97	429	430
B-0418			100	419	420
B-0419			100	431	432
B-0420			36	381	382
B-0421			96	353	354

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0422			100	461	462
B-0423			100	406	407
B-0424			76	366	367
B-0425			21	368	369
B-0426			100	354	355
B-0427			100	379	380
B-0428			100	379	380
B-0429			86	368	369

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0430			51	500	501
B-0431			76	479	480
B-0432			90	500	501
B-0433			96	456	457
B-0434			75	496	497
B-0435			52	496	497
B-0436			73	506	

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0437			19	466	
B-0438			100	490	491
B-0439			67	464	465
B-0440			96	472	473
B-0441			87	472	473
B-0442			72	481	482
B-0443			66	473	474
B-0444			80	515	516
B-0445			94	490	491
B-0446			84	464	465

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0447			89	470	471
B-0448			100	490	491
B-0449			100	474	475
B-0450			100	447	448
B-0451			100	454	455
B-0452			95	496	497
B-0453			100	490	491
B-0454			100	500	501
B-0455			96	500	501
B-0456			89	494	495

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0457			93	482	483
B-0458			100	490	491
B-0459			100	490	491

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0460			93	450	451
B-0461			84	452	453
B-0462			96	456	457
B-0463			66	456	457
B-0464			69	490	491
B-0465			86	490	491
B-0466			78	474	475

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0467			78	470	471
B-0468			91	450	451
B-0469			85	436	437
B-0470			99	466	467
B-0471			100	490	491
B-0472			37	482	483
B-0473			92	462	463
B-0474			99	530	532
B-0475			55	472	473
B-0476			89	441	442

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>J</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС СПЕКТР (M+H)
B-0477			79	464	465
B-0478			92	486	487
B-0479			97	447	448
B-0480			75	561	562
B-0481			74	498	499
B-0482			57	548	549
B-0483			83	505	506
B-0484			100	568	569
B-0485			100	495	496
B-0486			100	426	427

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>J</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС СПЕКТР (M+H)
B-0487			32	389	390
B-0488			100	568	569
B-0489			91	500	501
B-0490			40	473	474
B-0491			73	514	515

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>J</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС СПЕКТР (M+H)
B-0492			89	400	401
B-0493			100	420	421
B-0494			100	400	401
B-0495			100	454	455
B-0496			100	442	443
B-0497			50	512	513
B-0498			100	454	455

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>J</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС СПЕКТР (M+H)
B-0499			98	411	412
B-0500			100	436	437
B-0501			100	422	423
B-0502			100	422	423
B-0503			92	440	441
B-0504			67	454	455
B-0505			68	428	429
B-0506			98	472	473
B-0507			82	440	441
B-0508			99	472	473

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0509			100	472	473
B-0510			96	472	473
B-0511			100	472	473
B-0512			100	472	473
B-0513			100	472	473
B-0514			100	420	421
B-0515			100	400	401
B-0516			100	454	455
B-0517			100	404	405
B-0518			99	422	423

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0519			100	454	455
B-0520			98	422	423
B-0521			99	440	441
B-0522			88	404	405
B-0523			100	422	423
B-0524			100	422	423
B-0525			100	420	421
B-0526			100	464	465
B-0527			100	454	455
B-0528			100	392	393

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0529			94	405	406

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0530			67	382	383
B-0531			66	512	513
B-0532			37	352	353
B-0533			56	404	405
B-0534			100	366	367
B-0535			100	410	411
B-0536			41	324	325

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0537			100	364	365
B-0538			29	350	351
B-0539			70	464	465
B-0540			50	512	513
B-0541			61	377	378
B-0542			61	396	397
B-0543			59	354	355
B-0544			45	416	417
B-0545			100	454	455
B-0546			44	440	441

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0547			64	364	365
B-0548			89	460	461
B-0549			100	430	431
B-0550			100	430	431
B-0551			81	400	401
B-0552			38	386	387
B-0553			31	378	379
B-0554			100	387	388
B-0555			66	387	388
B-0556			32	387	388

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0557			70	416	417
B-0558			57	430	431
B-0559			74	382	383
B-0560			36	583	584
B-0561			51	438	439

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0562			88	440	441
B-0563			68	422	423
B-0564			47	388	389
B-0565			100	448	449
B-0566			76	436	437
B-0567			99	458	459
B-0568			45	414	415

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0569			88	440	441
B-0570			61	388	389
B-0571			58	402	403
B-0572			75	374	375
B-0573			72	360	361
B-0574			97	452	453
B-0575			71	428	429
B-0576			88	436	437
B-0577			72	482	483
B-0578			89	367	368

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0579			100	325	326
B-0580			75	415	416
B-0581			44	379	380
B-0582			75	395	396
B-0583			80	419	420
B-0584			57	353	354
B-0585			63	339	340
B-0586			71	415	416
B-0587			100	419	420
B-0588			94	429	430

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0589			78	365	366
B-0590			82	367	368
B-0591			72	429	430
B-0592			82	401	402
B-0593			88	429	430
B-0594			100	429	430
B-0595			99	419	420
B-0596			93	431	432
B-0597			40	381	382
B-0598			93	353	354

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0599			100	461	462
B-0600			98	406	407
B-0601			66	366	367
B-0602			25	368	369
B-0603			90	354	355
B-0604			86	379	380
B-0605			87	379	380
B-0606			72	368	369

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0607			34	500	501
B-0608			100	479	480
B-0609			82	500	501
B-0610			100	456	457
B-0611			76	496	497
B-0612			69	496	497
B-0613			61	506	

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0614			18	466	
B-0615			100	490	491
B-0616			77	464	465
B-0617			93	472	473
B-0618			84	472	473
B-0619			71	481	482
B-0620			89	473	474
B-0621			68	515	516
B-0622			70	490	491
B-0623			92	464	465

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0624			98	470	471
B-0625			96	490	491
B-0626			100	474	475
B-0627			100	447	448
B-0628			64	454	455
B-0629			100	496	497
B-0630			85	490	491
B-0631			75	500	501
B-0632			83	500	501
B-0633			58	494	495

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0634			63	482	483
B-0635			95	490	491
B-0636			100	490	491

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0637			91	450	451
B-0638			96	436	437
B-0639			100	456	457
B-0640			100	456	457
B-0641			88	490	491
B-0642			99	490	491
B-0643			92	474	475

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0644			100	470	471
B-0645			92	450	451
B-0646			100	436	437
B-0647			90	466	467
B-0648			94	490	491
B-0649			57	482	
B-0650			82	462	463
B-0651			100	530	531
B-0652			53	472	
B-0653			84	441	442

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0654			92	464	465
B-0655			100	486	487
B-0656			98	447	448
B-0657			85	561	562
B-0658			92	498	499
B-0659			46	548	549
B-0660			80	505	506
B-0661			100	568	569
B-0662			98	495	496
B-0663			74	426	427

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0664			30	389	390
B-0665			100	568	569
B-0666			93	500	501
B-0667			54	473	474
B-0668			66	514	515

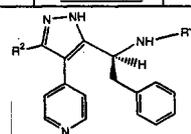
ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0669			65	400	401
B-0670			45	420	421
B-0671			43	400	401
B-0672			45	454	455
B-0673			41	442	443
B-0674			16	512	513
B-0675			39	454	455

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0676			34	411	412
B-0677			46	436	437
B-0678			37	422	423
B-0679			34	422	423
B-0680			60	440	441
B-0681			31	454	455
B-0682			37	428	429
B-0683			46	472	473
B-0684			50	440	441
B-0685			44	472	473

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0686			66	472	473
B-0687			57	472	473
B-0688			52	472	473
B-0689			42	472	473
B-0690			34	472	473
B-0691			52	420	421
B-0692			41	400	401
B-0693			56	454	455
B-0694			38	404	405
B-0695			43	422	423

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0696			57	454	455
B-0697			51	422	423
B-0698			59	440	441
B-0699			46	404	405
B-0700			47	422	423
B-0701			46	422	423
B-0702			43	420	421
B-0703			57	464	465
B-0704			44	454	455
B-0705			33	392	393

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0706			35	405	406



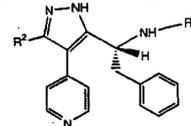
ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0707			76	516	517
B-0708			61	498	499
B-0709			37	464	465
B-0710			76	524	525
B-0711			75	512	513
B-0712			91	534	535
B-0713			42	490	491

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0714			87	516	517
B-0715			60	464	465
B-0716			59	478	479
B-0717			61	450	451
B-0718			65	436	437
B-0719			84	528	529
B-0720			69	504	505
B-0721			63	512	513
B-0722			88	558	559
B-0723			68	443	444

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0724			75	401	402
B-0725			83	491	492
B-0726			24	455	456
B-0727			67	471	472
B-0728			89	495	496
B-0729			38	429	430
B-0730			76	415	416
B-0731			60	491	492
B-0732			86	495	496
B-0733			81	505	506

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0734			87	441	442
B-0735			83	443	444
B-0736			91	505	506
B-0737			9	477	-
B-0738			87	505	506
B-0739			82	505	506
B-0740			85	495	496
B-0741			68	507	508
B-0742			14	457	-
B-0743			77	429	430

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0744			86	537	538
B-0745			82	482	483
B-0746			74	442	443
B-0747			83	444	445
B-0748			94	430	431
B-0749			100	455	456
B-0750			100	455	456
B-0751			48	444	445



ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0752			84	516	517
B-0753			67	498	499
B-0754			31	464	465
B-0755			85	524	525
B-0756			77	512	513
B-0757			57	534	535
B-0758			36	490	491

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0759			79	516	517
B-0760			53	464	465
B-0761			50	478	479
B-0762			60	450	451
B-0763			75	436	437
B-0764			43	528	529
B-0765			75	504	505
B-0766			67	512	513
B-0767			43	558	559
B-0768			78	443	444

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0769			76	401	402
B-0770			57	491	492
B-0771			14	455	456
B-0772			72	471	472
B-0773			100	495	496
B-0774			41	429	430
B-0775			91	415	416
B-0776			64	491	492
B-0777			90	495	496
B-0778			19	505	506

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0779			79	441	442
B-0780			40	443	444
B-0781			93	505	506
B-0782			57	477	478
B-0783			99	505	506
B-0784			100	505	506
B-0785			92	495	496
B-0786			91	507	508
B-0787			15	457	458
B-0788			48	429	430

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0789			91	537	538
B-0790			93	482	483
B-0791			76	442	443
B-0792			96	444	445
B-0793			54	430	431
B-0794			100	455	456
B-0795			100	455	456
B-0796			94	444	445

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0797			90	458	459
B-0798			90	588	589
B-0799			82	428	429
B-0800			92	480	481
B-0801			82	442	443
B-0802			95	486	487
B-0803			89	400	401

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0804			87	440	441
B-0805			100	426	427
B-0806			99	540	541
B-0807			96	588	589
B-0808			82	453	454
B-0809			92	472	473
B-0810			98	430	431
B-0811			88	492	493
B-0812			81	530	531
B-0813			98	516	517

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0814			100	440	441
B-0815			100	536	537
B-0816			99	506	507
B-0817			98	506	507
B-0818			86	476	477
B-0819			90	462	463
B-0820			91	454	455
B-0821			69	463	464
B-0822			79	463	464
B-0823			79	463	464

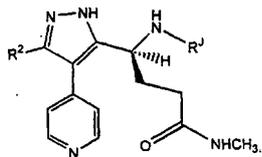
ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0824			82	492	493
B-0825			100	506	507
B-0826			97	458	459
B-0827			100	659	660
B-0828			97	514	515

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0829			63	458	459
B-830			70	588	589
B-0831			100	428	429
B-0832			81	480	481
B-0833			73	442	443
B-0834			79	486	487
B-0835			5	400	401

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0836			28	440	441
B-0837			81	426	427
B-0838			84	540	541
B-0839			80	588	589
B-0840			71	453	454
B-0841			55	472	473
B-0842			71	430	431
B-0843			68	492	493
B-0844			61	530	531
B-0845			84	516	517

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0846			87	440	441
B-0847			86	536	537
B-0848			79	506	507
B-0849			81	506	507
B-0850			69	476	477
B-0851			83	462	463
B-0852			77	454	455
B-0853			87	463	464
B-0854			73	463	464
B-0855			92	463	464

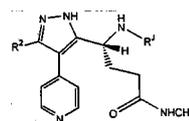
ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0856			75	492	493
B-0857			86	506	507
B-0858			84	458	459
B-0859			80	659	660
B-0860			94	514	515



ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% Выход	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-0861			84	583	584
B-0862			96	475	476
B-0863			69	423	424
B-0864			86	437	438
B-0865			62	395	-
B-0866			81	421	422
B-0867			100	535	536

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% Выход	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-0868			89	583	584
B-0869			100	448	449
B-0870			100	425	426
B-0871			100	467	468
B-0872			78	501	502
B-0873			76	471	472
B-0874			92	475	476
B-0875			37	458	459
B-0876			69	507	508
B-0877			70	445	446

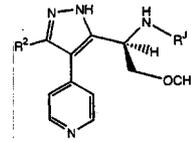
ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% Выход	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-0878			91	431	432
B-0879			92	511	512
B-0880			89	410	411
B-0881			84	490	491
B-0882			85	500	501
B-0883			85	424	425
B-0884			86	532	533



ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% Выход	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-0885			51	583	-
B-0886			97	475	-
B-0887			29	423	424
B-0888			82	437	438
B-0889			93	395	396
B-0890			91	421	422
B-0891			43	535	536

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0892			62	583	584
B-0893			95	448	449
B-0894			100	425	426
B-0895			76	487	488
B-0896			62	501	502
B-0897			80	471	472
B-0898			79	475	476
B-0899			70	458	459
B-0900			62	507	508
B-0901			43	445	446

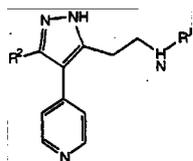
ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0902			93	431	432
B-0903			100	511	512
B-0904			95	410	411
B-0905			89	490	491
B-0906			69	500	501
B-0907			28	424	425
B-0908			64	532	533



ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0909			83	542	543
B-0910			80	434	435
B-0911			91	382	383
B-0912			100	396	397
B-0913			94	354	355
B-0914			95	380	381
B-0915			98	494	495

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0916			84	542	543
B-0917			79	407	408
B-0918			89	384	385
B-0919			91	446	447
B-0920			99	460	461
B-0921			84	430	431
B-0922			81	434	435
B-0923			76	417	418
B-0924			70	466	467
B-0925			64	404	405

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛО- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0926			47	390	391
B-0927			89	470	471
B-0928			53	369	370
B-0929			100	449	450
B-0930			14	459	460
B-0931			41	383	384
B-0932			94	491	492



ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛО- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0933			48	447	448
B-0934			44	429	430
B-0935			33	485	486
B-0936			30	479	
B-0937			68	367	368
B-0938			72	479	480
B-0939			76	415	416

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛО- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0940			36	397	398
B-0941			41	441	442
B-0942			27	473	474
B-0943			55	493	494
B-0944			53	473	474
B-0945			82	429	430
B-0946			100	459	460
B-0947			60	425	426
B-0948			100	431	432
B-0949			98	473	474

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛО- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0950			64	419	420
B-0951			100	469	470
B-0952			61	469	470
B-0953			67	425	426
B-0954			62	431	432
B-0955			39	461	462
B-0956			66	429	430
B-0957			93	429	430
B-0958			86	365	366
B-0959			73	451	452

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0960			98	485	486
B-0961			100	469	470
B-0962			100	419	420
B-0963			83	401	402
B-0964			38	429	430
B-0965			90	411	412
B-0966			76	443	444
B-0967			100	443	444
B-0968			100	477	478
B-0969			77	477	478

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0970			38	461	462
B-0971			95	469	470
B-0972			98	479	480
B-0973			96	485	486
B-0974			74	443	444
B-0975			100	495	496
B-0976			70	453	454
B-0977			100	467	468
B-0978			91	431	432
B-0979			54	491	492

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0980			65	469	470

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0981			78	382	383
B-0982			82	512	513
B-0983			94	352	353
B-0984			81	404	405
B-0985			84	366	367
B-0986			80	410	411
B-0987			85	324	325

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0988			91	364	365
B-0989			88	350	351
B-0990			68	464	465
B-0991			86	512	513
B-0992			79	377	378
B-0993			81	396	397
B-0994			100	354	355
B-0995			75	416	417
B-0996			85	454	455

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-0997			64	440	441
B-0998			81	364	365
B-0999			79	460	461
B-1000			84	430	431
B-1001			78	430	431
B-1002			85	400	401
B-1003			53	386	387
B-1004			87	378	379
B-1005			57	387	388

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1006			80	387	388
B-1007			54	387	388
B-1008			64	416	417
B-1009			81	430	431
B-1010			81	382	383
B-1011			66	583	584
B-1012			69	438	439

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1013			53	440	441
B-1014			61	422	423
B-1015			47	388	389
B-1016			74	448	449
B-1017			63	436	437
B-1018			82	458	459
B-1019			41	414	415

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1020			100	440	441
B-1021			100	388	389
B-1022			74	402	403
B-1023			76	374	375
B-1024			73	360	361
B-1025			100	452	453
B-1026			95	428	429
B-1027			98	436	437
B-1028			100	482	483
B-1029			98	367	368

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1030			88	325	326
B-1031			97	415	416
B-1032			64	379	380
B-1033			83	395	396
B-1034			67	419	420
B-1035			73	353	354
B-1036			79	339	340
B-1037			78	415	416
B-1038			100	419	420
B-1039			95	429	430

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1040			91	365	366
B-1041			88	367	368
B-1042			78	429	430
B-1043			79	401	402
B-1044			93	429	430
B-1045			100	429	430
B-1046			94	419	420
B-1047			100	431	432
B-1048			58	381	382
B-1049			97	353	354

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1050			100	461	462
B-1051			88	406	407
B-1052			82	366	367
B-1053			21	368	
B-1054			98	354	355
B-1055			100	379	380
B-1056			85	379	380
B-1057			30	368	369

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1058			35	500	501
B-1059			77	479	480
B-1060			37	500	501
B-1061			86	456	457
B-1062			58	496	497
B-1063			59	496	497
B-1064			58	506	

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1065			24	466	-
B-1066			100	490	491
B-1067			74	464	465
B-1068			79	472	473
B-1069			97	472	473
B-1070			54	481	482
B-1071			67	473	474
B-1072			35	515	516
B-1073			100	490	491
B-1074			100	464	465

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1075			100	470	471
B-1076			93	490	491
B-1077			100	474	475
B-1078			80	447	448
B-1079			65	454	455
B-1080			100	496	497
B-1081			100	490	491
B-1082			100	500	501
B-1083			93	500	501
B-1084			81	494	495

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1085			93	482	483
B-1086			92	490	491
B-1087			100	490	491

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1088			97	450	451
B-1089			100	436	437
B-1090			100	456	457
B-1091			100	456	457
B-1092			96	490	491
B-1093			100	490	491
B-1094			100	474	475

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1095			81	470	471
B-1096			77	450	451
B-1097			100	436	437
B-1098			93	466	467
B-1099			100	490	491
B-1100			47	482	-
B-1101			64	462	463
B-1102			98	530	531
B-1103			65	472	-
B-1104			88	441	442

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1105			100	464	465
B-1106			91	486	487
B-1107			96	447	448
B-1108			55	561	562
B-1109			100	498	499
B-1110			73	548	549
B-1111			94	505	506
B-1112			100	568	569
B-1113			100	495	496
B-1114			73	426	427

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1115			30	389	390
B-1116			100	568	569
B-1117			83	500	501
B-1118			55	473	-
B-1119			70	514	515

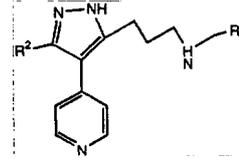
ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1120			84	400	401
B-1121			86	420	421
B-1122			90	400	401
B-1123			100	454	455
B-1124			91	442	443
B-1125			50	512	513
B-1126			85	454	455

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1127			93	411	412
B-1128			87	436	437
B-1129			78	422	423
B-1130			96	422	423
B-1131			84	440	441
B-1132			77	454	455
B-1133			62	428	429
B-1134			91	472	473
B-1135			85	440	441
B-1136			82	472	473

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1137			95	472	473
B-1138			100	472	473
B-1139			100	472	473
B-1140			92	472	473
B-1141			100	472	473
B-1142			88	420	421
B-1143			90	400	401
B-1144			87	454	455
B-1145			93	404	405
B-1146			90	422	423

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1147			100	454	455
B-1148			87	422	423
B-1149			87	440	441
B-1150			90	404	405
B-1151			82	422	423
B-1152			85	422	423
B-1153			90	420	421
B-1154			78	464	465
B-1155			79	454	455
B-1156			95	392	393

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1157			81	405	406



ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1158			54	396	397
B-1159			42	526	527
B-1160			27	366	367
B-1161			58	418	419
B-1162			62	380	381
B-1163			58	424	425
B-1164			67	338	339

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1165			66	378	379
B-1166			65	364	365
B-1167			64	478	479
B-1168			78	526	527
B-1169			70	391	392
B-1170			76	410	411
B-1171			82	368	369
B-1172			73	430	431
B-1173			74	468	469
B-1174			83	454	455

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1175			76	378	379
B-1176			96	474	475
B-1177			94	444	445
B-1178			90	444	445
B-1179			57	414	415
B-1180			75	400	401
B-1181			66	392	393
B-1182			74	401	402
B-1183			62	401	402
B-1184			51	401	402

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1185			90	430	431
B-1186			86	444	445
B-1187			74	396	397
B-1188			76	597	598
B-1189			60	452	453

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1190			44	454	455
B-1191			47	436	437
B-1192			50	402	403
B-1193			62	462	463
B-1194			49	450	451
B-1195			61	472	473
B-1196			52	428	429

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1197			54	454	455
B-1198			44	402	403
B-1199			67	416	417
B-1200			45	388	389
B-1201			52	374	375
B-1202			100	466	467
B-1203			91	442	443
B-1204			100	450	451
B-1205			83	496	497
B-1206			97	381	382

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1207			100	339	340
B-1208			90	429	430
B-1209			69	393	394
B-1210			35	409	410
B-1211			100	433	434
B-1212			83	367	368
B-1213			78	353	354
B-1214			68	429	430
B-1215			65	433	434
B-1216			91	443	444

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1217			99	379	380
B-1218			92	381	382
B-1219			74	443	444
B-1220			67	415	416
B-1221			14	443	444
B-1222			19	443	444
B-1223			71	433	434
B-1224			100	445	446
B-1225			75	395	396
B-1226			58	367	368

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1227			98	475	476
B-1228			71	420	421
B-1229			85	380	381
B-1230			10	382	-
B-1231			66	368	369
B-1232			100	393	394
B-1233			96	393	394
B-1234			66	382	383

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1235			50	514	515
B-1236			100	493	494
B-1237			91	514	515
B-1238			100	470	471
B-1239			71	510	511
B-1240			27	510	511
B-1241			73	520	-

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1242			26	480	481
B-1243			100	504	
B-1244			52	478	479
B-1245			100	486	487
B-1246			56	486	487
B-1247			43	495	496
B-1248			61	487	488
B-1249			32	529	530
B-1250			56	504	505
B-1251			58	478	479

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1252			98	484	485
B-1253			59	504	505
B-1254			100	488	489
B-1255			96	461	
B-1256			79	468	469
B-1257			63	510	511
B-1258			100	504	505
B-1259			95	514	515
B-1260			92	514	515
B-1281			98	508	509

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1262			97	496	497
B-1263			100	504	505
B-1264			100	504	505

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1265			100	464	465
B-1266			79	466	451
B-1267			100	470	471
B-1268			87	470	471
B-1269			100	504	505
B-1270			100	504	505
B-1271			56	488	489

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1272			98	484	485
B-1273			90	464	465
B-1274			87	450	451
B-1275			94	480	481
B-1276			100	504	505
B-1277			60	496	511
B-1278			68	476	477
B-1279			100	544	545
B-1280			68	488	-
B-1281			98	455	456

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% Выход	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-1282			100	478	479
B-1283			58	500	501
B-1284			58	461	462
B-1285			65	575	576
B-1286			87	512	513
B-1287			79	562	563
B-1288			100	519	520
B-1289			77	582	583
B-1290			100	509	510
B-1291			91	440	441

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% Выход	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-1292			35	403	404
B-1293			73	582	583
B-1294			49	514	515
B-1295			48	487	-
B-1296			76	528	529

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% Выход	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-1297			62	447	448
B-1298			66	452	453
B-1299			65	479	431
B-1300			71	444	445
B-1301			100	472	473
B-1302			75	410	411
B-1303			74	424	425

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% Выход	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-1304			11	430	431
B-1305			2	424	-
B-1306			30	433	434
B-1307			100	522	523
B-1308			100	508	509
B-1309			100	448	449
B-1310			26	430	431
B-1311			45	397	398
B-1312			14	507	508
B-1313			67	450	451

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1314			69	444	445
B-1315			57	450	451
B-1316			75	393	394
B-1317			100	461	462
B-1318			31	450	451
B-1319			23	464	465
B-1320			59	512	513

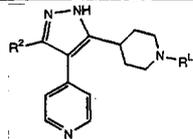
ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1321			63	414	415
B-1322			45	434	435
B-1323			53	414	415
B-1324			32	468	469
B-1325			45	456	457
B-1326			50	526	527
B-1327			55	468	469

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1328			29	425	426
B-1329			67	450	451
B-1330			59	436	437
B-1331			45	436	437
B-1332			81	454	455
B-1333			23	468	469
B-1334			53	442	443
B-1335			61	486	487
B-1336			69	454	455
B-1337			67	486	487

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1338			39	486	487
B-1339			61	486	487
B-1340			49	486	487
B-1341			55	486	487
B-1342			51	486	487
B-1343			72	434	435
B-1344			52	414	415
B-1345			43	468	469
B-1346			40	418	419
B-1347			67	436	437

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-1348			39	468	469
B-1349			68	436	437
B-1350			73	454	455
B-1351			54	418	419
B-1352			77	436	437
B-1353			66	436	437
B-1354			58	434	435
B-1355			77	478	479
B-1356			50	468	469
B-1357			36	406	407

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-1358			39	419	420



ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-1359			95	552	553
B-1360			77	444	445
B-1361			100	392	393
B-1362			85	406	407
B-1363			100	364	365
B-1364			99	390	391
B-1365			92	504	505

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-1366			100	552	553
B-1367			100	417	418
B-1368			86	394	395
B-1369			100	456	457
B-1370			100	470	471
B-1371			77	440	441
B-1372			100	444	445
B-1373			42	427	428
B-1374			60	476	477
B-1375			94	414	415

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-1376			87	400	401
B-1377			100	480	481
B-1378			95	379	380
B-1379			83	459	460
B-1380			89	469	470
B-1381			84	393	394
B-1382			85	501	502

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1383			46	416	417
B-1384			56	432	433
B-1385			59	426	427
B-1386			50	427	428
B-1387			12	427	428
B-1388			66	504	505
B-1389			48	460	461

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1390			44	494	495
B-1391			50	456	457
B-1392			47	451	452
B-1393			44	444	445
B-1394			52	460	461
B-1395			77	440	441
B-1396			58	451	452
B-1397			64	460	461
B-1398			65	504	505
B-1399			50	494	495

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1400			74	440	441
B-1401			76	462	463
B-1402			65	462	463
B-1403			64	445	446
B-1404			70	512	513
B-1405			57	512	513
B-1406			73	512	513
B-1407			80	512	513
B-1408			2	512	513
B-1409			62	512	513

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1410			42	512	513
B-1411			19	462	463
B-1412			74	462	463
B-1413			75	494	495
B-1414			68	462	463
B-1415			48	462	463
B-1416			48	494	495
B-1417			57	494	495
B-1418			49	494	495
B-1419			39	494	495

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1420			72	378	379
B-1421			74	406	407
B-1422			68	394	395
B-1423			57	408	409
B-1424			77	422	423
B-1425			26	408	409
B-1426			41	406	407
B-1427			37	404	405
B-1428			60	456	457
B-1429			2	418	419

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1430			61	442	443
B-1431			64	428	429
B-1432			71	429	430
B-1433			74	462	463
B-1434			88	466	467
B-1435			75	481	482
B-1436			71	504	505

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1437			63	468	469
B-1438			78	502	503
B-1439			70	545	546
B-1440			62	535	536
B-1441			82	608	
B-1442			79	555	556
B-1443			28	513	514
B-1444			75	522	523
B-1445			74	526	527
B-1446			70	570	571

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1447			73	506	507
B-1448			76	530	531
B-1449			62	530	531
B-1450			83	530	531
B-1451			74	530	531
B-1452			76	530	531
B-1453			73	530	531
B-1454			81	498	499
B-1455			83	498	499
B-1456			78	498	499

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1457			74	496	497
B-1458			82	540	541
B-1459			80	476	477
B-1460			78	530	531
B-1461			82	487	488
B-1462			71	540	541
B-1463			78	546	547
B-1464			83	480	481
B-1465			84	496	497
B-1466			80	540	541

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1467			79	476	477
B-1468			79	530	531
B-1469			75	487	488
B-1470			80	480	481
B-1471			74	496	497
B-1472			75	540	541
B-1473			77	476	477
B-1474			81	530	531
B-1475			70	487	488
B-1476			54	540	541

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1477			79	546	547

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1478			87	394	395
B-1479			41	504	505
B-1480			87	451	452
B-1481			18	416	417
B-1482			77	427	428
B-1483			74	406	407
B-1484			82	422	423

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1485			85	460	461
B-1486			64	406	407
B-1487			71	392	393
B-1488			82	427	428
B-1489			67	444	445
B-1490			81	462	463
B-1491			87	462	463
B-1492			69	364	365
B-1493			53	417	418
B-1494			17	426	427

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	RL	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1495			79	460	461
B-1496			80	444	445
B-1497			82	460	461
B-1498			72	378	379
B-1499			70	432	433
B-1500			68	390	391
B-1501			63	394	395
B-1502			78	408	409
B-1503			55	404	405
B-1504			39	418	419

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	RL	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
----------	----------------	----	---------	-------------------------------------	--

B-1505			69	540	541
B-1506			69	462	463
B-1507			70	496	497
B-1508			65	480	481
B-1509			56	414	415
B-1510			62	400	401
B-1511			30	468	469
B-1512			50	476	477
B-1513			44	540	541
B-1514			42	530	531

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	RL	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1515			68	496	497
B-1516			27	429	430
B-1517			92	466	467
B-1518			33	379	380
B-1519			50	393	394
B-1520			82	435	436
B-1521			86	509	510
B-1522			12	405	406
B-1523			59	459	460
B-1524			81	459	460

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	RL	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
----------	----------------	----	---------	-------------------------------------	--

B-1525			57	419	420
--------	--	--	----	-----	-----

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	RL	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
----------	----------------	----	---------	-------------------------------------	--

B-1526			73	410	411
B-1527			66	520	521
B-1528			91	467	468
B-1529			73	432	433
B-1530			91	443	444
B-1531			74	422	423
B-1532			68	438	439

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1533			84	476	477
B-1534			72	422	423
B-1535			78	408	409
B-1536			77	443	444
B-1537			86	460	461
B-1538			74	478	479
B-1539			85	478	479
B-1540			71	380	381
B-1541			71	433	434
B-1542			89	442	443

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1543			82	476	477
B-1544			76	460	461
B-1545			77	476	477
B-1546			76	394	395
B-1547			58	448	449
B-1548			83	406	407
B-1549			67	410	411
B-1550			37	424	425
B-1551			55	420	421
B-1552			23	434	435

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1553			83	556	557
B-1554			84	478	479
B-1555			93	512	513
B-1556			83	496	497
B-1557			62	430	431
B-1558			45	416	417
B-1559			67	484	485
B-1560			16	492	493
B-1561			84	556	557
B-1562			74	546	547

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1563			72	512	513
B-1564			57	445	446
B-1565			64	482	483
B-1566			71	395	396
B-1567			54	409	410
B-1568			76	451	452
B-1569			70	525	526
B-1570			79	421	422
B-1571			60	475	476
B-1572			77	475	476

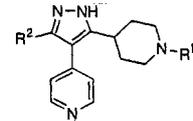
ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>	% ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-1573			65	435	436

В приведенной далее таблице представлены спектры протонного ядерного магнитного резонанса для отдельных членов из примеров В-0001-В-1573.

Пластика №	<sup>1</sup> H ЯМР (растворитель), δ частей на миллион
В-0120	(диметилформамид- <i>d</i> <sub>7</sub> ) δ 8,53 (широкий дублет, J=4,99 Гц, 2H), 7,44-7,24 (мультиплет, 1H), 4,41 (синглет, 2H), 4,41 (синглет, 2H), 4,31 (широкий пик, 2H)
В-0224	(диметилформамид- <i>d</i> <sub>7</sub> ) δ 8,56 (широкий дублет, J=4,98 Гц, 2H), 7,78-7,69 (мультиплет, 4H), 7,39-7,19 (мультиплет, 6H), 4,23 (широкий пик, 2H)
В-0235	(диметилформамид- <i>d</i> <sub>7</sub> ) δ 8,47 (широкий пик, 2H), 7,91-7,75 (мультиплет, 3H), 7,57-7,53 (мультиплет, 1H), 7,38-7,34 (мультиплет, 2H), 7,21-7,13 (мультиплет, 4H), 4,20 (широкий пик, 2H)
В-0244	(CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD) δ 8,38 (дублет, J=5,38 Гц, 1H), 7,62-7,32 м9, 7,04-6,95 (мультиплет, 4H), 6,86-6,80 (мультиплет, 2H), 4,52 (квинтет, J=6,96 Гц, 1H), 1,40 (дублет, J= Гц, 3H)
В-0256	(диметилформамид- <i>d</i> <sub>7</sub> ) δ 8,43 (широкий дублет, J=2,85 Гц, 2H), 7,87 (широкий синглет, 4H), 7,76-7,75 (мультиплет, 2H), 7,53-7,33 (мультиплет, 5H), 7,18-7,13 (широкий пик, 4H)
В-0426	(диметилформамид- <i>d</i> <sub>7</sub> ) δ 8,32 (широкий пик, 3H), 1,67 (широкий пик, 3H), 4,17 (широкий пик, 2H), 5,12 бр1, 7,50 (мультиплет, 6H), 8,77 (мультиплет, 2H), 13,54 (широкий пик, 1H)
В-0438	(диметилсульфоксид), 1,14 (триплет, J=6,9 Гц, 3H), 4,54 (мультиплет, 1H), 6,99 (широкий пик, 2H), 7,21 (широкий пик, 4H), 7,45 (синглет, 1H), 7,61 (квинтет, J=8,7 Гц, 2H), 8,52 (дублет, J=5,2 Гц, 2H)
В-0466	(диметилформамид- <i>d</i> <sub>7</sub> ) δ 8,53 (широкий дублет, J= Гц, 3H), 4,61 (широкий пик, 1H), 7,25 (мультиплет, 6H), 7,65 (мультиплет, 3H), 8,59 (широкий пик, 2H), 13,34 (широкий дублет, J=34,8 Гц, 1H)
В-0473	(CD <sub>3</sub> OD), 1,53 (дублет, J=7,2 Гц, 3H), 4,59 (синглет, J=7,2 Гц, 1H), 6,88 (дублет, J=4 Гц, 1H), 7,09 (мультиплет, 3H), 7,15 (двойной дублет, J=4,4, 1,6 Гц, 2H), 7,26 (мультиплет, 2H), 8,46 (дублет, J=6,0 Гц, 2H)
В-0477	(диметилформамид), 1,80 (широкий пик, 3H), 2,35 (синглет, 1H), 4,98 (широкий пик, 1H), 7,38 (мультиплет, 6H), 7,85 (мультиплет, 2H), 8,45 (широкий пик, 1H), 8,75 (дублет, J=6,0 Гц, 2H)
В-0479	(Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ), 1,57 (дублет, J=5,6 Гц, 3H), 4,74 (широкий пик, 1H), 7,23 (мультиплет, 4H), 7,60 (мультиплет, 2H), 7,81 (мультиплет, 4H), 8,67 (широкий пик, 2H)
В-0487	(диметилформамид), 1,78 (синглет, 3H), 2,76 (широкий пик, 6H), 4,85 (широкий пик, 1H), 7,42 (широкий пик, 2H), 7,54 (широкий пик, 2H), 7,66 (широкий пик, 3H), 8,82 (синглет, 2H)
В-0566	(CD <sub>3</sub> OD), 1,38 (дублет, J=7,2 Гц, 3H), 4,15 (широкий пик, 2H), 4,50 (широкий пик, 1H), 7,04 (широкий пик, 2H), 7,18 (широкий пик, 2H), 7,30 (мультиплет, 7H), 8,45 (мультиплет, 2H)
В-0569	(CD <sub>3</sub> OD), 1,56 (широкий пик, 3H), 4,66 (квинтет, J=6,7 Гц, 1H), 7,17 м8, 7,56 (мультиплет, 2H), 8,47 (синглет, 2H)
В-0574	(Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ), 1,49 (широкий пик, 3H), 3,86 (широкий пик, 3H), 4,60 (широкий пик, 1H), 6,92 (широкий пик, 2H), 7,19 (широкий пик, 2H), 7,31 (широкий пик, 2H), 7,76 (мультиплет, 4H), 8,60 (широкий пик, 2H)
В-0639	(диметилформамид- <i>d</i> <sub>7</sub> ), 1,58 (широкий дублет, J=30,0 Гц, 3H), 4,62 (широкий пик, 1H), 7,25 (мультиплет, 6H), 7,60 (мультиплет, 4H), 8,59 (широкий пик, 2H), 13,30 (широкий дублет, J=12,3 Гц)
В-0643	7,18 (мультиплет, 2H), 7,32 (двойной дублет, J=6,0, 4,4 Гц, 1H), 7,70 (двойной дублет, J=9,0, 5,8 Гц, 1H), 8,43 (двойной дублет, J=4,8, 3,2 Гц, 2H)
В-0650	(CD <sub>3</sub> OD), 1,58 (широкий пик, 3H), 4,62 (квинтет, J=6,6 Гц, 1H), 6,93 (широкий пик, 1H), 7,17 (мультиплет, 5H), 7,31 (широкий пик, 2H), 8,51 (широкий пик, 2H)
В-0656	(CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD) δ 8,48 (дублет, J=5,30 Гц, 2H), 7,72-7,59 (мультиплет, 4H), 7,14-7,10 (мультиплет, 2H), 7,03-6,97 (мультиплет, 4H), 4,60 (квинтет, J=7,57 Гц, 1H), 1,43 (дублет, J=7,26 Гц, 3H)
В-0663	(CD <sub>3</sub> OD), 1,52 (дублет, J=6,8 Гц, 3H), 3,75 (синглет, 3H), 7,21 (мультиплет, 2H), 7,42 (мультиплет, 2H), 7,57 (синглет, 1H), 7,76 (синглет, 1H), 7,98 (широкий пик, 2H), 8,76 (широкий пик, 2H)
В-1165	Гц, 2H), 3,06 (мультиплет, 1H), 3,43 (квинтет, J=6,1 Гц, 2H), 7,02 (мультиплет, 2H), 7,14 (мультиплет, 2H), 7,41 (мультиплет, 2H), 8,59 (дублет, J=5,6 Гц, 2H)
В-1169	=1,6 Гц, 1H), (триплет, J=8,6 Гц, 2H), 7,14 (мультиплет, 2H), 7,36 (мультиплет, 2H), 8,39 (дублет, J=1,8 Гц, 1H), 8,60 (мультиплет, 2H)
В-1171	6,83 (широкий пик, 1H), 7,02 (триплет, J=8,7 Гц, 2H), 7,15 (дублет, J=5,6 Гц, 2H), 7,40 (мультиплет, 2H), 8,59 (дублет, J=5,0 Гц, 2H)
В-1179	(CDCl <sub>3</sub> ), 1,94 (широкий пик, 2H), 2,53 (синглет, 3H), 2,85 (триплет, J=6,2 Гц, 2H), 3,65 (широкий пик, 2H), 6,15 (широкий пик, 1H), 7,04 (мультиплет, 3H), 7,22 (мультиплет, 3H), 7,41 (широкий пик, 4H), 8,60 (широкий пик, 2H)
В-1183	(CDCl <sub>3</sub> ), 2,00 (широкий пик, 2H), 2,85 (широкий пик, 2H), 3,64 (широкий пик, 2H), 7,03 (широкий пик, 3H), 7,17 (широкий пик, 2H), 7,36 (широкий пик, 2H), 7,66 (широкий пик, 2H), 8,60 (широкий пик, 2H), 8,77 (широкий пик, 2H)
В-1194	(диметилсульфоксид), 1,76 (широкий пик, 2H), 2,66 (широкий пик, 2H), 2,91 (широкий пик, 2H), 4,30 (синглет, 2H), 7,18 (широкий пик, 5H), 7,35 (мультиплет, 6H), 8,54 (дублет, J=3,8 Гц, 2H)
В-1200	(диметилсульфоксид), 1,17 (широкий пик, 3H), 1,76 (широкий пик, 2H), 2,71 (широкий пик, 2H), 2,97 (широкий пик, 4H), 7,18 (широкий пик, 4H), 7,36 (широкий пик, 2H), 8,54 (широкий пик, 2H)
В-1206	(диметилсульфоксид), 1,03 (синглет, 6H), 1,68 (широкий пик, 2H), 2,63 (широкий пик, 2H), 3,00 (широкий пик, 2H), 3,65 (широкий пик, 1H), 5,69 (мультиплет, 2H), 7,16 (широкий пик, 4H), 7,35 (широкий пик, 2H), 8,54 (широкий пик, 2H)
В-1216	(диметилсульфоксид), 1,75 (мультиплет, 2H), 2,14 (синглет, 6H), 2,66 (широкий пик, 2H), 3,10 (широкий пик, 2H), 3,10 (широкий пик, 2H), 7,04 (широкий пик, 3H), 7,18 (широкий пик, 4H), 7,35 (мультиплет, 2H), 7,47 (широкий пик, 1H), 8,54 (дублет, J=4,8 Гц, 2H)
В-1226	(диметилформамид), 1,25 (широкий пик, 3H), 2,01 (широкий пик, 2H), 3,35 (широкий пик, 4H), 6,20 (синглет, 1H), 6,30 (синглет, 1H), 7,42 (широкий пик, 4H), 7,65 (широкий пик, 2H), 8,77 (синглет, 2H)
В-1360	(диметилсульфоксид- <i>d</i> <sub>6</sub> ), 1,80 (широкий пик, 4H), 2,82 (широкий пик, 1H), 2,94 (широкий пик, 1H), 3,10 (широкий пик, 1H), 3,60 (широкий пик, 1H), 4,54 (широкий пик, 1H), 7,18 (мультиплет, 4H), 7,30 (мультиплет, 4H), 7,46 (мультиплет, 2H), 8,54 (широкий пик, 2H)

В-1361	(диметилсульфоксид- <i>d</i> <sub>6</sub> ), 0,99 (широкий пик, 6H), 1,73 (широкий пик, 4H), 2,89 (широкий пик, 2H), 3,03 (мультиплет, 1H), 4,04 (широкий пик, 2H), 4,44 (мультиплет, 1H), 7,18 (мультиплет, 4H), 7,30 (мультиплет, 2H), 8,57 (дублет, J=4,64 Гц, 2H)
В-1363	(диметилсульфоксид- <i>d</i> <sub>6</sub> ), 1,78 (широкий пик, 4H), 2,01 (синглет, 3H), 2,89 (широкий пик, 1H), 3,05 (широкий пик, 1H), 3,34 (широкий пик, 1H), 3,85 (широкий пик, 1H), 4,48 (широкий пик, 1H), 7,12 (широкий пик, 2H), 7,21 (широкий пик, 2H), 7,30 (широкий пик, 2H), 8,69 (широкий пик, 2H)
В-1364	(CDCl <sub>3</sub> ), 0,78 (двойной дублет, J=3,0, 2,9 Гц, 2H), 1,00 (синглет, 2H), 1,78 (мультиплет, 1H), 1,86 (в. 4H), 2,64 (мультиплет, 1H), 2,99 (мультиплет, 1H), 3,16 (мультиплет, 1H), 4,33 (широкий пик, 1H), 4,70 (широкий пик, 1H), 6,99 (мультиплет, 2H), 7,14 (синглет, 2H), 7,29 (мультиплет, 2H), 8,64 (синглет, 2H)
В-1368	(CDCl <sub>3</sub> ), 1,89 (синглет, 4H), 2,65 (мультиплет, 1H), 2,96 (мультиплет, 1H), 3,06 (мультиплет, 1H), 3,43 (синглет, 3H), 3,93 (дублет, J=13,2 Гц, 1H), 4,09 (дублет, J=13,5 Гц, 1H), 4,18 (дублет, J=13,5 Гц, 1H), 4,68 (дублет, J=12,4 Гц, 1H), 7,60 (мультиплет, 2H), 7,12 (синглет, 2H), 7,26 (мультиплет, 2H), 8,63 (синглет, 2H)

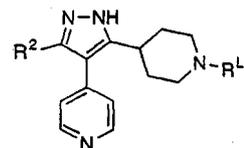
Представленные далее примеры В-1574-В-2269 были получены по аналогии с методикой, описанной ранее для примеров В0001-В0048.



Примеры В-1574-В-1597 получены из Ос-новы С-27

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
В-1574					
В-1575					
В-1576					
В-1577					
В-1578					
В-1579					
В-1580					

B-1581					
B-1582					
B-1583					
B-1584					
B-1585					
B-1586					
B-1587					
B-1588					
B-1589					
B-1590					
B-1591					
B-1592					
B-1593					
B-1594					
B-1595					
B-1596					
B-1597					

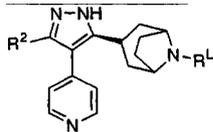


Примеры B-1598-B-1621 получены из Ос-  
НОВЫ С-28

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>			
B-1598					
B-1599					
B-1600					
B-1601					
B-1602					
B-1603					
B-1604					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>			
B-1605					
B-1606					
B-1607					
B-1608					
B-1609					
B-1610					
B-1611					
B-1612					
B-1613					
B-1614					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1615					
B-1616					
B-1617					
B-1618					
B-1619					
B-1620					
B-1621					

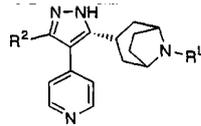


Примеры B-1622-B-1645 получены из Основы C-38

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1622					
B-1623					
B-1624					
B-1625					
B-1626					
B-1627					
B-1628					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1629					
B-1630					
B-1631					
B-1632					
B-1633					
B-1634					
B-1635					
B-1636					
B-1637					
B-1638					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1639					
B-1640					
B-1641					
B-1642					
B-1643					
B-1644					
B-1645					



Примеры В-1646-В-1669 получены из Основы С-39

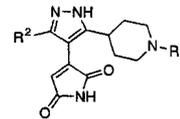
ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
В-1646					
В-1647					
В-1648					
В-1649					
В-1650					
В-1651					
В-1652					

ПРИМЕР №

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
В-1653					
В-1654					
В-1655					
В-1656					
В-1657					
В-1658					
В-1659					
В-1660					
В-1661					
В-1662					

ПРИМЕР №

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
В-1663					
В-1664					
В-1665					
В-1666					
В-1667					
В-1668					
В-1669					

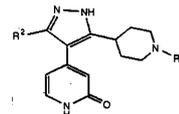


Примеры В-1670-В-1693 получены из Основы С-65

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
В-1670					
В-1671					
В-1672					
В-1673					
В-1674					
В-1675					
В-1676					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1677					
B-1678					
B-1679					
B-1680					
B-1681					
B-1682					
B-1683					
B-1684					
B-1685					
B-1686					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1687					
B-1688					
B-1689					
B-1690					
B-1691					
B-1692					
B-1693					

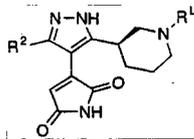


Примеры B-1694-B-1717 получены из Ос-  
НОВЫ С-66

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1694					
B-1695					
B-1696					
B-1697					
B-1698					
B-1699					
B-1700					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1701					
B-1702					
B-1703					
B-1704					
B-1705					
B-1706					
B-1707					
B-1708					
B-1709					
B-1710					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1711					
B-1712					
B-1713					
B-1714					
B-1715					
B-1716					
B-1717					

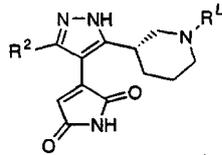


Примеры B-1718-B-1741 получены из Основы C-69

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1718					
B-1719					
B-1720					
B-1721					
B-1722					
B-1723					
B-1724					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1725					
B-1726					
B-1727					
B-1728					
B-1729					
B-1730					
B-1731					
B-1732					
B-1733					
B-1734					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1735					
B-1736					
B-1737					
B-1738					
B-1739					
B-1740					
B-1741					



Примеры В-1742-В-1765 получены из Основы С-70

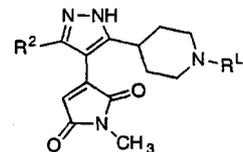
ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
В-1742					
В-1743					
В-1744					
В-1745					
В-1746					
В-1747					
В-1748					

ПРИМЕР №

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
В-1749					
В-1750					
В-1751					
В-1752					
В-1753					
В-1754					
В-1755					
В-1756					
В-1757					
В-1758					

ПРИМЕР №

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
В-1759					
В-1760					
В-1761					
В-1762					
В-1763					
В-1764					
В-1765					



Примеры В-1766-В-1789 получены из Основы С-71

ПРИМЕР №

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
В-1766					
В-1767					
В-1768					
В-1769					
В-1770					
В-1771					
В-1772					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1773					
B-1774					
B-1775					
B-1776					
B-1777					
B-1778					
B-1779					
B-1780					
B-1781					
B-1782					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1783					
B-1784					
B-1785					
B-1786					
B-1787					
B-1788					
B-1789					

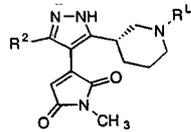


Примеры B-1790-B-1813 получены из Основы C-72

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1790					
B-1791					
B-1792					
B-1793					
B-1794					
B-1795					
B-1796					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1797					
B-1798					
B-1799					
B-1800					
B-1801					
B-1802					
B-1803					
B-1804					
B-1805					
B-1806					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1807					
B-1808					
B-1809					
B-1810					
B-1811					
B-1812					
B-1813					

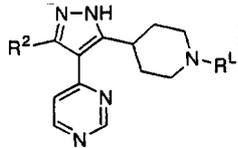


Примеры B-1814-B-1837 получены из Ос-  
НОВЫ С-73

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1814					
B-1815					
B-1816					
B-1817					
B-1818					
B-1819					
B-1820					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1821					
B-1822					
B-1823					
B-1824					
B-1825					
B-1826					
B-1827					
B-1828					
B-1829					
B-1830					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1831					
B-1832					
B-1833					
B-1834					
B-1835					
B-1836					
B-1837					

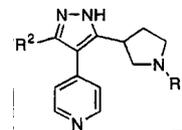


Примеры В-1838-В-1861 получены из Основы С-33

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
В-1838					
В-1839					
В-1840					
В-1841					
В-1842					
В-1843					
В-1844					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
В-1845					
В-1846					
В-1847					
В-1848					
В-1849					
В-1850					
В-1851					
В-1852					
В-1853					
В-1854					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
В-1855					
В-1856					
В-1857					
В-1858					
В-1859					
В-1860					
В-1861					

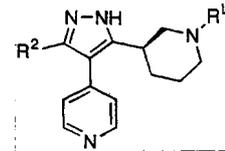


Примеры В-1862-В-1885 получены из Основы С-45

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
В-1862					
В-1863					
В-1864					
В-1865					
В-1866					
В-1867					
В-1868					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1869					
B-1870					
B-1871					
B-1872					
B-1873					
B-1874					
B-1875					
B-1876					
B-1877					
B-1878					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1879					
B-1880					
B-1881					
B-1882					
B-1883					
B-1884					
B-1885					

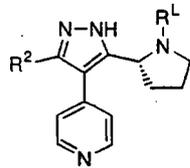


Примеры B-1886-B-1909 получены из Основы C-42

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1886					
B-1887					
B-1888					
B-1889					
B-1890					
B-1891					
B-1892					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1893					
B-1894					
B-1895					
B-1896					
B-1897					
B-1898					
B-1899					
B-1900					
B-1901					
B-1902					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1903					
B-1904					
B-1905					
B-1906					
B-1907					
B-1908					
B-1909					

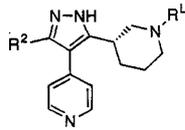


Примеры B-1910-B-1933 получены из Основы C-44

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1910					
B-1911					
B-1912					
B-1913					
B-1914					
B-1915					
B-1916					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1917					
B-1918					
B-1919					
B-1920					
B-1921					
B-1922					
B-1923					
B-1924					
B-1925					
B-1926					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1927					
B-1928					
B-1929					
B-1930					
B-1931					
B-1932					
B-1933					



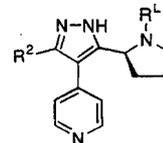
Примеры В-1934-В-1957 получены из Основы С-41

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
В-1934					
В-1935					
В-1936					
В-1937					
В-1938					
В-1939					
В-1940					

ПРИМЕР № R<sup>2</sup> R<sup>L</sup>

В-1941					
В-1942					
В-1943					
В-1944					
В-1945					
В-1946					
В-1947					
В-1948					
В-1949					
В-1950					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
В-1951					
В-1952					
В-1953					
В-1954					
В-1955					
В-1956					
В-1957					



Примеры В-1958-В-1981 получены из Основы С-43

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
В-1958					
В-1959					
В-1960					
В-1961					
В-1962					
В-1963					
В-1964					

ПРИМЕР №

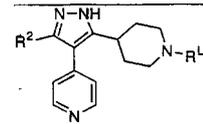
R<sup>2</sup>R<sup>L</sup>

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1965					
B-1966					
B-1967					
B-1968					
B-1969					
B-1970					
B-1971					
B-1972					
B-1973					
B-1974					

ПРИМЕР №

R<sup>2</sup>R<sup>L</sup>

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1975					
B-1976					
B-1977					
B-1978					
B-1979					
B-1980					
B-1981					



Примеры B-1982-B-2005 получены из Основы С-30

ПРИМЕР №

R<sup>2</sup>R<sup>L</sup>

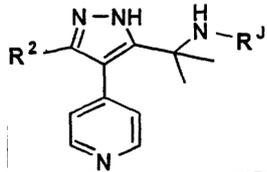
ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1982					
B-1983					
B-1984					
B-1985					
B-1986					
B-1987					
B-1988					

ПРИМЕР №

R<sup>2</sup>R<sup>L</sup>

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1989					
B-1990					
B-1991					
B-1992					
B-1993					
B-1994					
B-1995					
B-1996					
B-1997					
B-1998					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>L</sup>			
B-1999					
B-2000					
B-2001					
B-2002					
B-2003					
B-2004					
B-2005					

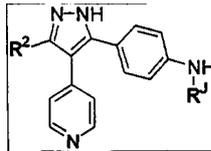


Примеры B-2006-B-2029 получены из Основы C-60

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>J</sup>			
B-2006					
B-2007					
B-2008					
B-2009					
B-2010					
B-2011					
B-2012					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>J</sup>			
B-2013					
B-2014					
B-2015					
B-2016					
B-2017					
B-2018					
B-2019					
B-2020					
B-2021					
B-2022					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>J</sup>			
B-2023					
B-2024					
B-2025					
B-2026					
B-2027					
B-2028					
B-2029					



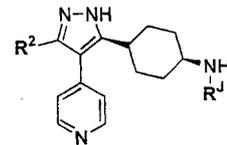
Примеры В-2030-В-2053 получены из Основы С-36

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>			
В-2030					
В-2031					
В-2032					
В-2033					
В-2034					
В-2035					
В-2036					

ПРИМЕР № R<sup>2</sup> R<sup>1</sup>

В-2037					
В-2038					
В-2039					
В-2040					
В-2041					
В-2042					
В-2043					
В-2044					
В-2045					
В-2046					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>			
В-2047					
В-2048					
В-2049					
В-2050					
В-2051					
В-2052					
В-2053					



Примеры В-2054-В-2077 получены из Основы С-34

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>			
В-2054					
В-2055					
В-2056					
В-2057					
В-2058					
В-2059					
В-2060					

ПРИМЕР №

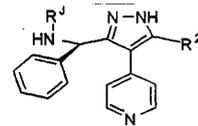
R<sup>2</sup>R<sup>1</sup>

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>			
B-2061					
B-2062					
B-2063					
B-2064					
B-2065					
B-2066					
B-2067					
B-2068					
B-2069					
B-2070					

ПРИМЕР №

R<sup>2</sup>R<sup>1</sup>

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>			
B-2071					
B-2072					
B-2073					
B-2074					
B-2075					
B-2076					
B-2077					



Примеры B-2078-B-2101 получены из Основы C-57

ПРИМЕР №

R<sup>2</sup>R<sup>1</sup>

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>			
B-2078					
B-2079					
B-2080					
B-2081					
B-2082					
B-2083					
B-2084					

ПРИМЕР №

R<sup>2</sup>R<sup>1</sup>

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>			
B-2085					
B-2086					
B-2087					
B-2088					
B-2089					
B-2090					
B-2091					
B-2092					
B-2093					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>			
B-2094					
B-2095					
B-2096					
B-2097					
B-2098					
B-2099					
B-2100					
B-2101					

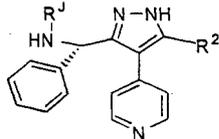


Примеры B-2102-B-2125 получены из Основы C-52

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>			
B-2102					
B-2103					
B-2104					
B-2105					
B-2106					
B-2107					
B-2108					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>			
B-2109					
B-2110					
B-2111					
B-2112					
B-2113					
B-2114					
B-2115					
B-2116					
B-2117					
B-2118					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>			
B-2119					
B-2120					
B-2121					
B-2122					
B-2123					
B-2124					
B-2125					

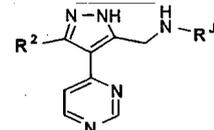


Примеры В-2126-В-2149 получены из Основы С-56

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>J</sup>			
В-2126					
В-2127					
В-2128					
В-2129					
В-2130					
В-2131					
В-2132					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>J</sup>			
В-2133					
В-2134					
В-2135					
В-2136					
В-2137					
В-2138					
В-2139					
В-2140					
В-2141					
В-2142					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>J</sup>			
В-2143					
В-2144					
В-2145					
В-2146					
В-2147					
В-2148					
В-2149					

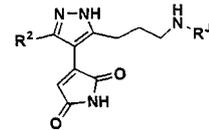


Примеры В-2150-В-2173 получены из Основы С-32

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>J</sup>			
В-2150					
В-2151					
В-2152					
В-2153					
В-2154					
В-2155					
В-2156					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>J</sup>			
B-2157					
B-2158					
B-2159					
B-2160					
B-2161					
B-2162					
B-2163					
B-2164					
B-2165					
B-2166					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>J</sup>			
B-2167					
B-2168					
B-2169					
B-2170					
B-2171					
B-2172					
B-2173					

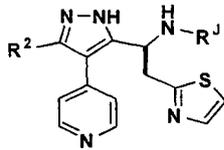


Примеры B-2174-B-2197 получены из Основы C-64

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>J</sup>			
B-2174					
B-2175					
B-2176					
B-2177					
B-2178					
B-2179					
B-2180					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>J</sup>			
B-2181					
B-2182					
B-2183					
B-2184					
B-2185					
B-2186					
B-2187					
B-2188					
B-2189					
B-2190					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>J</sup>			
B-2191					
B-2192					
B-2193					
B-2194					
B-2195					
B-2196					
B-2197					

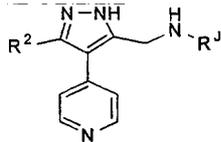


Примеры B-2198-B-2221 получены из Основы C-22

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>J</sup>			
B-2198					
B-2199					
B-2200					
B-2201					
B-2202					
B-2203					
B-2204					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>J</sup>			
B-2205					
B-2206					
B-2207					
B-2208					
B-2209					
B-2210					
B-2211					
B-2212					
B-2213					
B-2214					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>J</sup>			
B-2215					
B-2216					
B-2217					
B-2218					
B-2219					
B-2220					
B-2221					



Примеры В-2222-В-2245 получены из Основы С-29

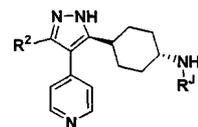
ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>			
В-2222					
В-2223					
В-2224					
В-2225					
В-2226					
В-2227					
В-2228					

ПРИМЕР № R<sup>2</sup> R<sup>1</sup>

В-2229					
В-2230					
В-2231					
В-2232					
В-2233					
В-2234					
В-2235					
В-2236					
В-2237					

ПРИМЕР № R<sup>2</sup> R<sup>1</sup>

В-2238					
В-2239					
В-2240					
В-2241					
В-2242					
В-2243					
В-2244					
В-2245					



Примеры В-2246-В-2269 получены из Основы С-35

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>			
В-2246					
В-2247					
В-2248					
В-2249					
В-2250					
В-2251					
В-2252					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>			
B-2253					
B-2254					
B-2255					
B-2256					
B-2257					
B-2258					
B-2259					
B-2260					
B-2261					
B-2262					

ПРИМЕР №	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>			
B-2263					
B-2264					
B-2265					
B-2266					
B-2267					
B-2268					
B-2269					

#### Примеры B-2270-B-2317

В каждый реакционный сосуд реакционно-го блока вносили 250 мг связанного с полимером карбодиимида B48 (1,0 ммоль/г смолы) и раствор содержащей кислоту основы C-49 в диметилформамиде (0,1M, 500 мкл). К каждой суспензии добавляли раствор пиридина в дихлорметане (0,2M, 1000 мкл), затем раствор оп-

ределенного амина B47 (0,2M, 375 мкл) в диметилформамиде. Полученные реакционные смеси взбалтывали на настольном ротационном шейкере компании Labline при 250 об/мин в течение 16-20 ч при температуре окружающей среды. Полученные реакционные смеси отфильтровывали в конические пробирки, полимер промывали 1,5 мл диметилформамида и 2,0 мл дихлорметана. Полученные фильтраты выпаривали до сухости на аппарате компании Savant и в каждую коническую пробирку для растворения остатка добавляли диметилформамид (350 мкл). К восстановленному содержимому конических пробирок добавляли раствор тетрафторфталевого ангидрида (1,0M, 150 мкл) и полученную смесь инкубировали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. После этого к реакционной смеси в каждую коническую пробирку добавляли полиаминовый полимер B33 (4,0 экв. N/г смолы, 250 мг) и 1,0 мл дихлорметана. После перемешивания полученных реакционных смесей в течение 16 часов при 250 об/мин на ротационном шейкере, упомянутые смеси фильтровали через полипропиленовую шприц-пробирку, снабженную пористой фриттой. Полимеры дважды промывали диметилформамидом (каждый раз по 1,0 мл): фильтраты и смывы собирали в конические пробирки. Полученные фильтраты выпаривали до сухости и взвешивали с получением необходимых амидных продуктов B-2270-B-2317 в виде масел либо твердых веществ. Далее представлены аналитические данные и выходы продуктов, полученных подобным образом.

	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	ВЫХОД	ВЫЧИСЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮДАЕМЫЙ МАСС СПЕКТР (M+H)
B-2270			12	352	353
B-2271			39	432	433
B-2272			26	400	-
B-2273			14	396	397
B-2274			30	434	435
B-2275			43	443	-
B-2276			35	364	365

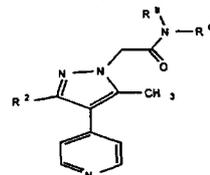
	$R^2$		ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-2277			33	490	-
B-2278			53	460	461
B-2279			10	420	-
B-2280			7	435	436
B-2281			18	401	402
B-2282			22	390	413* *M+Na
B-2283			10	394	417* *M+Na
B-2284			7	423	-
B-2285			23	450	-
B-2286			4	506	-

	$R^2$		ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-2287			5	437	438
B-2288			8	435	436
B-2289			4	450	451
B-2290			9	456	457
B-2291			9	415	416
B-2292			5	368	369
B-2293			5	366	367
B-2294			5	381	382
B-2295			16	410	411
B-2296			4	483	-

	$R^2$		ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-2297			7	490	-
B-2298			4	537	-
B-2299			4	507	508
B-2300			7	442	-
B-2301			20	396	397
B-2302			30	459	-
B-2303			6	482	-
B-2304			5	395	396
B-2305			10	460	-
B-2306			11	466	467

	$R^2$		ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-2317			36	428	-

Представленные далее примеры B-2318-B-2461 были получены по аналогии с методикой, описанной ранее для Примеров B-2270-B-2317.



	$R^2$		ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-2318			23	426	427
B-2319			23	394	-
B-2320			50	480	481
B-2321			49	426	427
B-2322			40	366	367
B-2323			68	410	411
B-2324			57	456	457

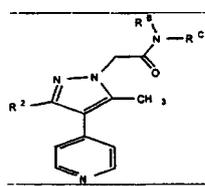
	R <sup>2</sup>		ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС-СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-2325			41	382	383
B-2326			71	440	441
B-2327			36	464	465
B-2328			32	467	468
B-2329			34	485	486
B-2330			26	364	365
B-2331			38	464	465
B-2332			33	483	484
B-2333			36	378	379

	R <sup>2</sup>		ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС-СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-2334			44	428	429
B-2335			27	406	407
B-2336			41	428	429
B-2337			27	423	424
B-2338			33	469	470
B-2339			52	518	519
B-2340			64	442	443
B-2341			41	350	351
B-2342			34	414	415

	R <sup>2</sup>		ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС-СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-2343			29	424	425
B-2344			33	492	493
B-2345			30	420	421
B-2346			35	474	475
B-2347			34	392	393
B-2348			51	458	459
B-2349			73	517	518
B-2350			22	448	449
B-2351			64	486	487

	R <sup>2</sup>		ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС-СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-2352			41	482	483
B-2353			57	438	439
B-2354			63	484	485
B-2355			28	536	537
B-2356			29	408	409
B-2357			41	436	437
B-2358			41	451	452
B-2359			57	502	503
B-2360			46	496	497

	$R^2$		ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-2361			13	476	477
B-2362			46	493	494
B-2363			57	396	397
B-2364			61	438	439
B-2365			72	424	425



	$R^2$		ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-2366			34	380	381
B-2367			52	480	481
B-2368			35	407	407
B-2369			31	435	436
B-2370			33	414	415
B-2371			28	366	367
B-2372			37	422	423

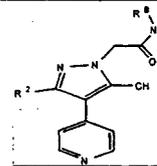
	$R^2$		ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-2373			50	432	433
B-2374			29	382	383
B-2375			35	395	396
B-2376			36	428	429
B-2377			68	438	439
B-2378			55	446	447
B-2379			33	364	365
B-2380			51	421	422
B-2381			52	429	430

	$R^2$		ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-2382			48	407	408
B-2383			53	382	383
B-2384			38	447	448
B-2385			59	498	450
B-2386			45	429	430
B-2387			74	558	-
B-2388			53	475	-
B-2389			33	493	494
B-2390			53	487	488

	$R^2$		ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-2391			30	435	436
B-2392			57	464	465
B-2393			50	418	419
B-2394			65	488	489
B-2395			59	437	438
B-2396			34	534	535
B-2397			32	516	517
B-2398			81	533	534
B-2399			55	502	-

	$R^2$		ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-2400			34	381	382
B-2401			32	378	379
B-2402			71	519	520
B-2403			68	527	528
B-2404			62	447	448
B-2405			71	536	537
B-2406			47	394	395
B-2407			65	508	509
B-2408			34	495	496

	$R^2$		ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-2409			47	448	449
B-2410			73	542	543
B-2411			81	489	490
B-2412			54	409	410
B-2413			37	493	494



	$R^2$		ВЫХОД	ВЫЧИС- ЛЕННЫЙ МАСС- СПЕКТР	НАБЛЮ- ДАЕМЫЙ МАСС- СПЕКТР (M+H)
B-2414			14	473	474
B-2415			19	421	422
B-2416			13	386	387
B-2417			29	414	415
B-2418			6	420	421
B-2419			10	454	-
B-2420			5	442	443

	R <sup>2</sup>		ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-2421			28	454	455
B-2422			47	420	421
B-2423			53	400	401
B-2424			15	400	401
B-2425			18	522	523
B-2426			38	464	465
B-2427			26	468	469
B-2428			22	432	433
B-2429			41	404	405

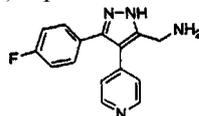
	R <sup>2</sup>		ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-2430			15	476	477
B-2431			6	446	447
B-2432			37	404	405
B-2433			8	428	429
B-2434			13	476	477
B-2435			23	442	443
B-2436			5	486	487
B-2437			4	492	493
B-2438			58	422	423

	R <sup>2</sup>		ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-2439			12	454	455
B-2440			8	521	522
B-2441			6	443	444
B-2442			37	514	515
B-2443			15	518	-
B-2444			52	520	-
B-2445			33	517	518
B-2446			70	500	501
B-2447			56	488	489

	R <sup>2</sup>		ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-2448			51	522	523
B-2449			19	512	513
B-2450			16	538	539
B-2451			71	511	512
B-2452			71	500	501
B-2453			61	470	-
B-2454			15	472	473
B-2455			39	520	-
B-2456			51	533	534

	R <sup>2</sup>		ВЫХОД	ВЫЧИС-ЛЕННЫЙ МАСС СПЕКТР	НАБЛЮ-ДАЕМЫЙ МАСС-СПЕКТР (M+H)
B-2457			55	540	-
B-2458			22	488	489
B-2459			8	486	487
B-2460			13	534	535
B-2461			13	542	-

Пример С-1. 5-Аминометил-4-(4-пиридил)-3-(4-фторфенил)пиразол.



1-(4-Фторфенил)-2-(4-пиридил)-1-этанол.

4-пиколин (40 г, 0,43 моль) добавляли к раствору LiHMDS (0,45 моль, 450 мл 1,0М раствора в тетрагидрофуране) в течение 30 мин при комнатной температуре (наблюдалась слабая экзотермическая реакция). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. Этот раствор добавляли к этил 4-фторбензоату (75,8 г, 0,45 моль, неразбавленный) в течение 1 ч. Полученную смесь перемешивали в течение ночи (16 ч). Добавляли воду (200 мл) и полученную смесь экстрагировали EtOAc (2x200 мл). Полученный органический слой промывали рассолом (1x200 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Полученный органический слой фильтровали и упомянутый растворитель удаляли с получением маслянистого твердого вещества. К упомянутому маслу добавляли гексан и полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали гексаном (холодным). Было выделено твердое вещество желтого цвета (50 г, 54%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (дублет, J=5,7 Гц, 2H), 8,02 (двойной дублет, J=5,5, 8,0 Гц, 2H), 7,12-7,21 (мультиплет, 4H), 4,23 (синглет, 2H);

<sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -104,38 (мультиплет); тонкослойное хроматографирование/масс-спектрометрия; t<sub>r</sub>=2,14 мин. (5-95% смесь ацетонитрила/воды в течение 15 мин при скорости потока 1 мл/мин, при 254 нм при температуре 50°C), M+H=216; масс-спектрометрия высокого разрешения. Вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>F (M+H): 216,0825. Установлено 216,0830; (Δ m<sub>mu</sub> = 0,5). (m<sub>mu</sub>=одна тысячная атомной единицы массы).

N-бензилоксикарбонил-5-аминометил-4-(4-пиридил)-3-(4-фторфенил)пиразол. В 3 л круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой, впускным отверстием для пода-

чи N<sub>2</sub> и капельной воронкой, вносили 557 мл (0,56 моль) 1M t-BuOK в тетрагидрофуране и 53 мл (0,56 моль) t-BuOH. Кетон, 1 (60 г, 0,28 моль) растворяли в 600 мл тетрагидрофурана и добавляли к упомянутой перемешиваемой смеси при комнатной температуре. Происходило образование осадка желтого цвета и упомянутую смесь перемешивали в течение 1 ч. N-бензилоксикарбонилглицинил N-гидрохисукцинимид (128,6 г, 0,42 моль) растворяли в 600 мл тетрагидрофурана и прикапывали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь дополнительно перемешивали в течение 5 мин и добавляли 150 мл воды. pH с помощью 70 мл AcOH довели до 6,7. С помощью капельной воронки добавляли гидразинмоногидрат (41 мл в 100 мл воды), полученную смесь перемешивали в течение 1 ч и разбавляли 500 мл воды и 500 мл этилацетата. Полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку и упомянутые слои разделяли. Полученный водный слой экстрагировали EtOAc (3x300 мл). Полученный органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и выпаривали с получением 157 г неочищенного масла красноватого цвета.

Упомянутое масло суспендировали в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и фильтровали для удаления любого нерастворимого материала (дихлоралькарбамида, гидронона монокетона). Раствор делили на две части и каждую часть хроматографировали (Votage 75 л, 3% EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, затем 6% EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Из каждой порции концентрировали соответствующие фракции (некоторая степень загрязнения монокетонам и гидразоном) с получением твердого вещества желтого цвета. Упомянутое твердое вещество суспендировали в этилацетате и нагревали при температуре кипения в течение 10 мин. Полученный раствор выдерживали в течение ночи с охлаждением до комнатной температуры. Полученный осадок отфильтровывали с получением 30 г твердого вещества белого цвета (27% выход из 2).

<sup>1</sup>H ЯМР (диметилформамид-d<sub>7</sub>) δ 13,36 (синглет, 1H), 8,57 (дублет, J=5,8 Гц, 2H), 7,16-7,52 (мультиплет, 11H), 5,11 (синглет, 2H), 4,48 (дублет, J=5,4 Гц, 2H).

<sup>19</sup>F ЯМР (диметилформамид-d<sub>7</sub>) δ -114,9 (мультиплет), -116,8 (мультиплет) (расщепленный сигнал фтора обусловлен присутствием таутомеров пиразола); тонкослойное хроматографирование/масс-спектрометрия; t<sub>r</sub>=3,52 мин. (5-95% смесь ацетонитрила/воды в течение 15 мин при скорости потока 1 мл/мин, при 254 нм при температуре 50°C), M+H=403; масс-спектрометрия высокого разрешения. Вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>F (M+H): 403,1570. Установлено 403,1581 (Δ m<sub>mu</sub> = 1,1).

5-Аминометил-4-(4-пиридил)-3-(4-фторфенил)пиразол. В 1 л колбу Парра вносили 7 г (17,4 моль) 2,180 мл MeOH и 90 мл тетрагидрофурана с получением прозрачного раствора.

Колбу продували азотом и добавляли 1,5 г 10% Pd/C (влажный Degussa, тип E101). Давление в колбе Парра повышали до 40 фунтов/дюйм<sup>2</sup> (2,812 кг/см<sup>2</sup>) (Н<sub>2</sub>) и содержимое взбалтывали. Поглощение водорода через пять часов составляло 5 фунтов/дюйм<sup>2</sup> (0,352 кг/см<sup>2</sup>). Давление в колбе повышали до 42 фунтов/дюйм<sup>2</sup> (2,953 кг/см<sup>2</sup>) и содержимое взбалтывали в течение ночи. Колбу продували N<sub>2</sub> и содержимое фильтровали через слой целита. Целит промывали MeOH (3x50 мл) и фильтрат концентрировали с получением 4,5 г твердого вещества грязно-белого цвета (94%).

<sup>1</sup>H ЯМР (диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 8,52 (дублет, J=4,63 Гц, 2H), 7,36 (двойной дублет, J=5,64, 8,1 Гц, 2H), 7,16-7,30 (мультиплет, 4H), 3,79 (синглет, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ -114,56 (мультиплет); тонкослойное хроматографирование/масс-спектрометрия; tr = 1,21 мин. (5-95% смесь ацетонитрила/воды в течение 15 мин при скорости потока 1 мл/мин, при 254 нм при температуре 50°C), M+N=269; масс-спектрометрия высокого разрешения. Вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>F (M+N): 269,1202. Установлено 269,1229; (Δ mmu =2,7).

Перечисленные далее пиридилпиразолы (C-2-C-21, табл. C-1) были получены в соответствии с экспериментальной методикой, представленной ранее для примера C-1.

Таблица C-1

Пример №	Структура	Молекулярная масса, M+N, высчитанная и установленная	<sup>1</sup> H ЯМР (растворитель), частей на миллион
C-2		323,1672 323,1670	(диметилформамид-d <sub>7</sub> ): 8,77 (триплет, J=4,4 Гц, 2H), 7,60 (мультиплет, 2H), 7,44 (триплет, J=4,4 Гц, 2H), 7,35 (мультиплет, 2H), 3,22 (широкий дублет, 2H), 3,01 (септет, J=5,3 Гц, 1H), 2,74 (мультиплет, 2H), 1,95 (мультиплет, 4H)
C-3		282,127 (M) 282,1245 (M, EI)	(диметилформамид-d <sub>7</sub> ): 8,77 (широкий синглет, 2H), 7,64-7,62 (мультиплет, 2H), 7,50 (широкий синглет, 2H), 7,38-7,34 (мультиплет, 2H), 4,40-4,37 (мультиплет, 1H), 1,56 (широкий синглет, 3H)
C-4		282,127 (M) 282,1147 (M, EI)	(диметилформамид-d <sub>7</sub> ): 8,77 (широкий синглет, 2H), 7,64-7,62 (мультиплет, 2H), 7,50 (широкий синглет, 2H), 7,38-7,35 (мультиплет, 2H), 4,40-4,37 (мультиплет, 1H), 1,57 (широкий синглет, 3H)

C-5		323,1672 323,1678	(диметилсульфоксид-d <sub>6</sub> ): 8,56 (широкий пик, 2H), 7,32 (мультиплет, 2H), 7,18 (мультиплет, 4H), 2,91 (мультиплет, 2H), 2,71 (мультиплет, 2H), 1,88 (мультиплет, 1H), 1,65 (мультиплет, 2H), 1,40 (мультиплет, 2H)
C-6		359 359	(диметилсульфоксид-d <sub>6</sub> ): 8,46 (дублет, J=4,6 Гц, 2H), 7,32-7,13 (мультиплет, 7H), 6,98-6,96 (мультиплет, 4H), 4,06 (триплет, J=7,0 Гц, 1H), 2,98-2,95 (мультиплет, 2H)
C-7		359 359	(диметилсульфоксид-d <sub>6</sub> ): 8,46 (дублет, J=5,4 Гц, 2H), 7,32-7,28 (мультиплет, 2H), 7,20-7,12 (мультиплет, 5H), 6,98-6,96 (мультиплет, 4H), 4,06 (триплет, J=7,0 Гц, 1H), 2,98-2,94 (мультиплет, 2H)
C-8		313,1465 313,1492	(диметилсульфоксид-d <sub>6</sub> ): 13,83 (широкий синглет, 1H), 8,61 (дублет, J=5,7 Гц, 2H), 8,33 (широкий синглет, 1H), 7,33 (мультиплет, 6H), 4,44 (мультиплет, 1H), 3,63 (мультиплет, 2H), 3,27 (синглет, 3H)
C-9		313,1465 313,1487	(диметилсульфоксид-d <sub>6</sub> ): 8,55 (двойной дублет, J=1,5, 4,4 Гц, 2H), 7,37-7,32 (мультиплет, 2H), 7,26 (двойной дублет, J=1,6, 4,4 Гц, 2H), 7,22-7,16 (мультиплет, 2H), 4,06 (триплет, J=6,5 Гц, 1H), 3,49 (дублет, J=6,6 Гц, 2H), 3,20 (синглет, 3H)
C-10		354 354	(диметилсульфоксид-d <sub>6</sub> ): 13,03 (широкий синглет, 1H), 8,50 (двойной дублет, J=1,6, 2,7 Гц, 2H), 7,58 (широкий квинтет, J=4,3 Гц, 1H), 7,3 (мультиплет, 2H), 7,12-7,21 (мультиплет, 4H), 3,77 (триплет, J=6,3 Гц, 1H), 2,45 (дублет, J=4,5 Гц, 3H), 1,97 (триплет, J=7,4 Гц, 2H), 1,85 (двойной триплет, J=7,3, 7,1 Гц, 2H)
C-11		354 354	(диметилсульфоксид-d <sub>6</sub> ): 13,03 (широкий синглет, 1H), 8,50 (двойной дублет, J=1,6, 2,7 Гц, 2H), 7,58 (широкий квинтет, J=4,3 Гц, 1H), 7,3 (мультиплет, 2H), 7,12-7,21 (мультиплет, 4H), 3,77 (триплет, J=6,3 Гц, 1H), 2,45 (дублет, J=4,5 Гц, 3H), 1,97 (триплет, J=7,4 Гц, 2H), 1,85 (двойной триплет, J=7,3, 7,1 Гц, 2H)
C-12		283,1359 283,1363	(диметилсульфоксид-d <sub>6</sub> ): 8,53 (дублет, J=5,0 Гц, 2H), 7,37-7,32 (мультиплет, 2H), 7,21-7,17 (мультиплет, 4H), 2,83 (дублет, J=6,0 Гц, 2H), 2,77 (дублет, J= Гц, 2H)
C-13		297,1515 297,1515	(диметилсульфоксид-d <sub>6</sub> ): 8,53 (дублет, J=5,4 Гц, 2H), 7,34 (двойной дублет, J=5,8, 8,2 Гц, 2H), 7,18 (двойной дублет, J=5,8, 9,8 Гц, 4H), 2,68 (триплет, J=7,3 Гц, 2H), 2,52 (мультиплет, 2H), 1,64 (мультиплет, 2H)
C-14		284,0829 284,0806	(CD <sub>3</sub> OD): 8,74 (широкий пик, 2H), 7,45-7,58 (мультиплет, 3H), 7,30-7,40 (мультиплет, 1H), 4,43 (синглет, 2H)

C-15		285 285	(диметилсульфоксид-d <sub>6</sub> ): 8,53 (широкий пик, 2H), 7,56 (широкий пик, 2H), 7,26 (мультиплет, 4H), 3,75 (широкий пик, 2H)
C-16		329, 331 329, 331	(диметилсульфоксид-d <sub>6</sub> ): 8,53 (дублет, J=4,4 Гц, 2H), 7,42 (дублет, J=7,9 Гц, 2H), 7,34 (дублет, J=8,5 Гц, 2H), 7,24 (дублет, J=4,6 Гц, 2H), 3,76 (широкий синглет, 2H)
C-17		339 339	(диметилсульфоксид-d <sub>6</sub> ): 8,53 (триплет, J=4,3 Гц, 2H), 7,33 (мультиплет, 3H), 7,19 (триплет, J=4,6 Гц, 2H), 7,14 (дублет, J=7,3 Гц, 1H), 3,23 (мультиплет, 2H), 2,88 (мультиплет, 3H), 1,92 (мультиплет, 3H), 1,70 (мультиплет, 1H)
C-18		339 339	(диметилсульфоксид-d <sub>6</sub> ): 8,57 (дублет, J=4,6 Гц, 2H), 7,41 (дублет, J=8,3 Гц, 2H), 7,29 (дублет, J=8,5 Гц, 2H), 7,20 (дублет, J=4,8 Гц, 2H), 3,18 (широкий дублет, 2H), 2,88 (мультиплет, 1H), 2,76 (мультиплет, 2H), 1,82 (широкий пик, 4H)
C-19		383, 385 383, 385	(диметилсульфоксид-d <sub>6</sub> ): 8,56 (широкий пик, 2H), 7,52 (широкий пик, 2H), 7,14-7,29 (мультиплет, 4H), 2,99 (широкий пик, 2H), 2,71 (широкий пик, 1H), 2,51 (широкий пик, 2H), 1,68 (широкий пик, 4H)

Перечисленные далее пиридилпиразолы (C-22-C-40, табл. C-2) были получены в соответствии с общими схемами C-1 и C-2, а также в соответствии с экспериментальной методикой, представленной ранее для примера C-1.

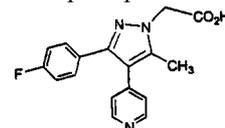
Таблица C-2

СОЕДИНЕНИЕ №	СТРУКТУРА
C-22	
C-23	
C-24	
C-25	
C-26	
C-27	
C-28	
C-29	
C-30	

C-31	
C-32	
C-33	
C-34	
C-35	
C-36	
C-37	
C-38	
C-39	
C-40	

C-41	
C-42	
C-43	
C-44	
C-45	
C-46	
C-47	
C-48	

Пример C-49



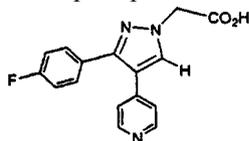
Этап А. Пиразол (2,60 г, 10,3 ммоль) из примера 4 суспендировали в 52 мл дихлорэтана и 52 мл 2,5М NaOH. К полученной перемешиваемой смеси добавляли тетрабутиламмония гидроксид (0,5 мл 1М водного раствора). К полученной смеси добавляли t-бутилбромид (2,10 г, 10,8 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температу-

ре в течение 4 ч. Упомянутую смесь выливали в 200 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и 200 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Полученные фазы разделяли, органическую фазу промывали водой (1x100 мл) и рассолом (1x100 мл). Полученный органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Упомянутый растворитель удаляли с получением твердого вещества грязно-белого цвета. Полученное твердое вещество смешивали с гексаном и полученное твердое вещество выделяли фильтрованием. Упомянутое твердое вещество промывали гексаном с получением 3,4 г твердого вещества белого цвета (90%).

Этап В. Упомянутый алкилированный пиразол (3,7 г, 10,1 ммоль) этапа А обрабатывали 57 мл 4N HCl в диоксане. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Упомянутый растворитель удаляли при пониженном давлении, полученный остаток растворяли в тетрагидроформамиде. Раствор обрабатывали пропиленоксидом (10,3 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Упомянутый растворитель удаляли с получением масла. Остаточный растворитель вытесняли несколькими порциями EtOH. Полученное твердое вещество смешивали с  $\text{Et}_2\text{O}$  и целевое соединение примера С-49 отфильтровывали с получением 3,0 г твердого вещества грязно-белого цвета (95%). Масс-спектр:  $\text{M}+\text{H}$  вычислено: 312; установлено 312.

$^1\text{H}$  ЯМР (диметилсульфоксид- $d_6$ ): 8,81 (дублет,  $J=6,4$  Гц, 2H), 7,73 (дублет,  $J=5,8$  Гц, 2H), 7,40 (мультиплет, 2H), 7,23 (триплет,  $J=8,5$  Гц, 1H), 5,16 (синглет, 2H), 2,40 (синглет, 3H).

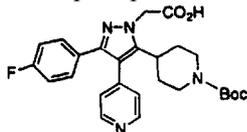
Пример С-50



Пример С-50 был получен в соответствии с методикой, описанной ранее в примере С-49, начиная с 4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил] пиридина. Масс-спектр:  $\text{M}+\text{H}$  вычислено: 298; установлено 298.

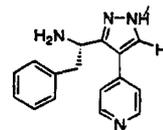
$^1\text{H}$  ЯМР (диметилсульфоксид- $d_6$ ): 8,75 (дублет,  $J=6,4$  Гц, 2H), 8,68 (синглет, 1H), 7,78 (дублет,  $J=6,6$  Гц, 2H), 7,52 (двойной дублет,  $J=5,4, 8,5$  Гц, 2H), 7,31 (триплет,  $J=8,9$  Гц, 2H), 5,16 (синглет, 2H).

Пример С-51

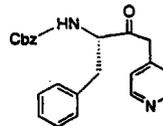


Пример С-51 также был получен в соответствии с методами, описанными на схеме С-1, начиная с N-Вос-пиперидинильного аналога примера С-2.

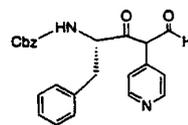
Пример С-52



Этап А. Пиколин обрабатывают основанием, выбранным из группы (однако, не ограничиваясь ею), включающей  $n\text{-BuLi}$ , диизопропиламид лития (LDA), LiHMDS,  $t\text{-BuOK}$  либо  $\text{NaNH}$ , в органическом растворителе, например, тетрагидрофуране (THF), эфире,  $t\text{-BuOH}$  либо диоксане, при температуре от  $-78^\circ\text{C}$  до  $50^\circ\text{C}$  в течение периода времени от 10 мин до 3 ч. После этого полученный раствор пиколина добавляют к раствору N-Cbz-(L)-фенилаланинил N-гидроксисукцинимид. Полученную реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин - 48 ч; в течение этого промежутка времени температура может колебаться в пределах от  $-20$  до  $120^\circ\text{C}$ . После этого полученную смесь выливают в воду и экстрагируют органическим растворителем. После высушивания и удаления растворителя, пиридилмонокетон выделяют в виде неочищенного твердого вещества, которое может очищаться кристаллизацией и/или хроматографированием.

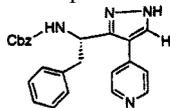


Этап В. Раствор упомянутого пиридилмонокетона в эфире, тетрагидрофуране,  $t\text{-BuOH}$  либо диоксане добавляют к основанию, выбранному из группы (ею, однако, не ограничиваясь), включающей  $n\text{-BuLi}$ , диизопропиламид лития, LiHMDS,  $t\text{-BuOK}$  либо  $\text{NaNH}$ , в гексане, тетрагидрофуране, эфире, диоксане либо  $t\text{-BuOH}$  при температуре от  $-78$  до  $50^\circ\text{C}$  в течение периода времени от 10 мин до 3 ч. После этого к упомянутому аниону монокетона в виде раствора в тетрагидрофуране, эфире либо диоксане добавляют формилуксусный ангидрид с поддержанием температуры в пределах от  $-50$  до  $50^\circ\text{C}$ . Полученную смесь перемешивают при указанной температуре в течение периода времени от 5 мин до нескольких часов. Полученный промежуточный продукт пиридилдикетон используют без очистки на этапе С.

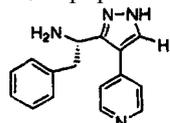


Этап С. Раствор, содержащий упомянутый пиридилдикетон резко охлаждают водой и pH доводят до уровня 4-8 с помощью неорганической либо органической кислоты, выбранной из числа  $\text{HOAc}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HCl}$  либо  $\text{HNO}_3$ . Температуру на этом этапе поддерживают в пределах от  $-20^\circ\text{C}$  до комнатной. После этого к упомянутой смеси добавляют гидразин либо гидрат гидразина, с поддержанием температуры в пределах от  $-20$  до  $40^\circ\text{C}$  в течение периода времени от 30

мин до нескольких часов. После этого полученную смесь выливают в воду и экстрагируют органическим растворителем. N-Cbz-защищенный пиридилпиразол получают в виде неочищенного твердого вещества, которое очищают хроматографированием либо кристаллизацией.



Этап D. Упомянутую CBZ защитную группу отщепляют с помощью газообразного водорода под давлением и Pd-C в спиртовом растворителе с получением основы C-52 после фильтрации и концентрирования.



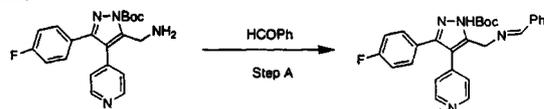
Представленные далее соединения C-53-C-59 в табл. С-3 получают в соответствии с общей методикой, описанной ранее для получения C-52.

Таблица С-3

ПРИМЕР №	СТРУКТУРА
C-53	
C-54	
C-55	
C-56	
C-57	
C-58	
C-59	

Пример С-60

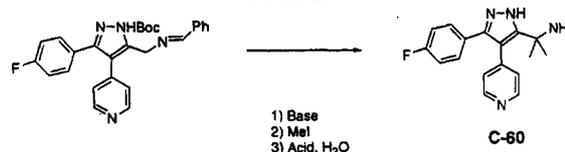
Этап А. Вос защищенный пиридилпиразол обрабатывают бензальдегидом в метилхлориде при комнатной температуре в присутствии осушителя в течение 1-24 ч. После этого растворитель выпаривают и полученный имин используют на этапе В без дополнительной очистки.



step A - этап А

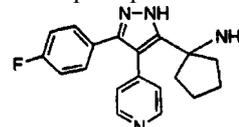
Этап В. Упомянутый пиридилпиразолимин растворяют в тетрагидрофуране и перемешивают в атмосфере азота при температуре в пределах от -78 до -20°C. К полученной смеси прикапывают основание, например, диизопропиламид лития, n-BuLi либо LiHMDS, которую после этого дополнительно перемешивают в течение промежутка времени от 10 мин до 3 ч. После этого к упомянутой смеси добавляют два эквивалента метилиодида и перемешивание продолжают в течение нескольких часов. После этого полученную смесь резко охлаждают кислотой, выдерживают до нагревания до комнатной температуры и перемешивают в течение нескольких часов до завершения отщепления упомянутых Boc и иминовой функциональных групп. pH доводят до 12, после чего упомянутую смесь экстрагируют органическим растворителем с последующим высушиванием и выпариванием. Затем неочищенный пиридилпиразол кристаллизуют и/либо хроматографируют с получением очищенного C-60.

Этап В



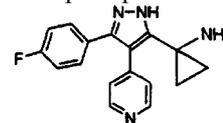
base – основание;  
acid – кислота

Пример С-61



Пример С-61 получают в соответствии с методом, описанным в примере С-60 с заменой метилиодида 1,4-дибромбутаном.

Пример С-62



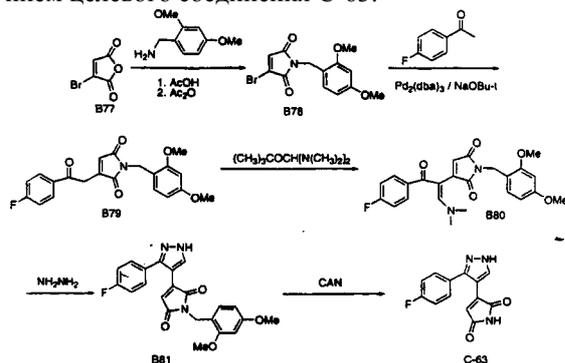
Пример С-62 получают в соответствии с методом, описанным в примере С-60 с заменой метилиодида 1,3-дибромэтаном.

Пример С-63

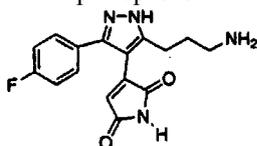
Синтез соединения С-63 начинается реакцией конденсации броммалеинового ангидрида В77 с 2,4-диметоксибензиламином в уксусной кислоте и уксусном ангидриде. После этого малеимид В78 обрабатывают 4'-фторацетофеноном в присутствии каталитического количества Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> и t-бутоксид натрия с получением фторацетофенономзамещенного малеимида В79.

В79 обрабатывают трет-бутоксидис(диметиламино)метаном с получением α-кетоенамина В80. Полученный α-кетоенамин В80 конденсируют с гидразином с получением N-защищенного малеимидпиразола В81. 2,4-

диметоксибензильную группу отщепляют с помощью церийнитрата аммония (CAN) с получением целевого соединения С-63.

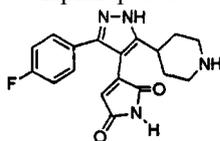


Пример С-64



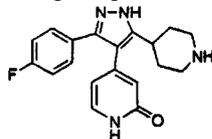
Пример 64 получают с использованием метода, описанного на схемах С-6 и С-7.

Пример С-65



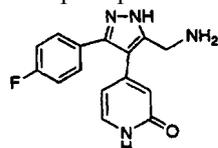
Пример 65 получают с использованием метода, описанного на схемах С-6 и С-7.

Пример С-66



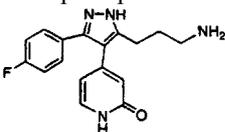
Пример С-66 синтезируют с использованием метода, описанного на схемах С-6 и С-7, замещая В78 N-2,4-диметоксибензил-4-бромпиридоном.

Пример С-67



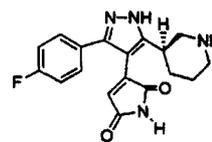
Пример С-67 синтезируют с использованием метода, описанного на схемах С-6 и С-7, замещая В78 N-2,4-диметоксибензил-4-бромпиридоном и замещая В82 N-Вос-глицил N-гидроксисукцинимидом.

Пример С-68



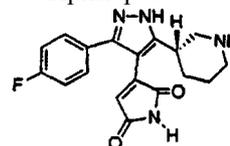
Пример С-68 синтезируют с использованием метода, описанного на схемах С-6 и С-7, замещая В78 N-2,4-диметоксибензил-4-бромпиридоном.

Пример С-69



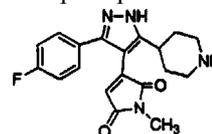
Пример 69 получают с использованием метода, описанного на схемах С-6 и С-7, замещая В83 N-Вос-нипекотил N-гидроксисукцинимидом.

Пример С-70



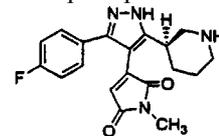
Пример 70 получают с использованием метода, описанного на схемах С-6 и С-7, замещая В83 N-Вос-нипекотил N-гидроксисукцинимидом.

Пример С-71



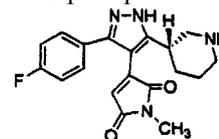
Пример С-71 получают с использованием метода, описанного на схемах С-6 и С-7, замещая В78 N-метил-3-броммалеимидом.

Пример С-72



Пример С-72 получают с использованием метода, описанного на схемах С-6 и С-7, замещая В78 N-метил-3-броммалеимидом и замещая В83 N-Вос-нипекотил N-гидроксисукцинимидом.

Пример С-73



Пример С-73 получают с использованием метода, описанного на схемах С-6 и С-7, замещая В78 N-метил-3-броммалеимидом и замещая В83 N-Вос-нипекотил N-гидроксисукцинимидом.

В приведенных далее таблицах представлены биологические данные для соединений примеров В-0001-В-1573 и примеров В-2270-В-2462.

In vitro ингибирующие данные по р38-альфа киназе представлены в колонке, озаглавленной следующим образом:

"IC<sub>50</sub> альфа киназы р38, мкМ либо % угнетения и концентрация (мкМ)".

Результаты анализа in vitro по определению способности соединений угнетать продуцирование TNF клетками U937, стимулирован-

ными липополисахаридом, представлены в колонке, озаглавленной следующим образом:

"IC<sub>50</sub> клеток линии U937, мкМ либо % угнетения и концентрация (мкМ)".

Результаты оценки in vivo по определению способности соединений угнетать стимулированное липополисахаридами продуцирование TNF мышьями, представлены в колонке, озаглавленной следующим образом:

"Модель испытания на мышьях с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы"

где доза, введенная с помощью желудочного зонда, выражена в миллиграммах на килограмм (mpk), а время, предшествующее введению дозы, показывает количество часов до введения липополисахарида, когда вводится упомянутое соединение.

Результаты оценки in vivo по определению способности соединений угнетать стимулированное липополисахаридами продуцирование TNF крысами, представлены в колонке, озаглавленной следующим образом:

"Модель испытания на крысах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы"

где доза, введенная с помощью желудочного зонда, выражена в миллиграммах на килограмм (mpk), а время, предшествующее введению дозы, показывает количество часов до введения липополисахарида, когда вводится упомянутое соединение.

Пример №	IC <sub>50</sub> алфа конназы р38, мкМ либо % угнетения и концентрация (мкМ)	IC <sub>50</sub> клеток линии U937, мкМ либо % угнетения и концентрация (мкМ)	Модель испытания на мышьях с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытания на крысах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-0001	53.0% @ 1.0uM	40.0% @ 1.0uM		
B-0002	71.0% @ 1.0uM	28.0% @ 10.0uM		
B-0003	70.0% @ 1.0uM	76.0% @ 10.0uM		
B-0004	80.0% @ 1.0uM	4.61uM		
B-0005	95.0% @ 1.0uM	2.97uM		
B-0006	82.0% @ 1.0uM	80% @ 10.0uM		
B-0007	74.0% @ 1.0uM	85.0% @ 10.0uM		
B-0008	42.0% @ 1.0uM	65.0% @ 10.0uM		
B-0009	0.04 uM	0.72uM		
B-0010	0.52 uM	0.65uM		
B-0011	0.03 uM	4.47uM		
B-0012	30.0% @ 1.0uM	44.0% @ 1.0uM		
B-0013	70.0% @ 1.0uM	84.0% @ 10.0uM		
B-0014	79.0% @ 1.0uM	80.0% @ 10.0uM		
B-0015	82.0% @ 1.0uM	80.0% @ 10.0uM		
B-0016	94.0% @ 1.0uM	3.98uM		
B-0017	56.0% @ 1.0uM	79.0% @ 10.0uM		
B-0018	60.0% @ 1.0uM	59.0% @ 10.0uM		
B-0019	84.0% @ 1.0uM	100.0% @ 10.0uM		
B-0020	73.0% @ 1.0uM	81.0% @ 10.0uM		
B-0021	68.0% @ 1.0uM	78.0% @ 10.0uM		
B-0022	69.0% @ 1.0uM	44.0 @ 1.0uM		
B-0023	90.0% @ 1.0uM	77.0% @ 10.0uM		
B-0024	94.0% @ 1.0uM	52.0% @ 1.0uM		
B-0025	89.0% @ 1.0uM	79.0% @ 10.0uM		
B-0026	96.0% @ 1.0uM	3.27uM		
B-0027	94.0% @ 1.0uM	11.0uM		
B-0028	69.0% @ 1.0uM	45.0% @ 10.0uM		
B-0029	91.0% @ 1.0uM	58.0% @ 10.0uM		
B-0030	82.0% @ 1.0uM	75.0% @ 10.0uM		
B-0031	94.0% @ 1.0uM	100.0% @ 10.0uM		
B-0032	94.0% @ 1.0uM	78.0% @ 10.0uM		
B-0033	97.0% @ 1.0uM	10.0uM		
B-0034	95.0% @ 1.0uM	10.0uM		
B-0035	94.0% @ 1.0uM	10.0uM		
B-0036	92.0% @ 1.0uM	8.24uM		
B-0037	91.0% @ 1.0uM	86.0% @ 10.0uM		
B-0038	71.0% @ 1.0uM	84.0% @ 10.0uM		
B-0039	89.0% @ 1.0uM	72.0% @ 10.0uM		
B-0040	93.0% @ 1.0uM	2.3uM		
B-0041	65.0% @ 1.0uM	66.0% @ 10.0uM		
B-0042	94.0% @ 1.0uM	2.76uM		

Пример №	IC <sub>50</sub> алфа конназы р38, мкМ либо % угнетения и концентрация (мкМ)	IC <sub>50</sub> клеток линии U937, мкМ либо % угнетения и концентрация (мкМ)	Модель испытания на мышьях с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытания на крысах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-0043	0.22 uM	0.54uM		
B-0044	0.14 uM	0.19uM		
B-0045	94.0% @ 1.0uM	1.01uM		
B-0046	96.0% @ 1.0uM	54.0% @ 1.0uM		
B-0047	94.0% @ 1.0uM	74.0% @ 10.0uM		
B-0048	94.0% @ 1.0uM	76.0% @ 10.0uM		
B-0049	88% @ 1.0uM	33.0% @ 1.0uM		
B-0050	73% @ 1.0uM	34.0% @ 1.0uM		
B-0051	3.3uM	2.15uM	47% @ 100mpk @ -6h	79% @ 3mpk @ -4h
B-0052	92% @ 1.0uM	15.0% @ 1.0uM		
B-0053	95% @ 1.0uM	34.0% @ 1.0uM		
B-0054	90% @ 1.0uM	30.0% @ 1.0uM		
B-0055	93% @ 1.0uM	>1.0uM		
B-0056	96% @ 1.0uM	21.0% @ 1.0uM		
B-0057	96% @ 1.0uM	29.0% @ 1.0uM		
B-0058	79% @ 1.0uM	18.0% @ 1.0uM		
B-0059	83% @ 1.0uM	35.0% @ 1.0uM		
B-0060	73% @ 1.0uM	22.0% @ 1.0uM		
B-0061	62% @ 1.0uM	27.0% @ 1.0uM		
B-0062	94% @ 1.0uM	36.0% @ 1.0uM		
B-0063	96% @ 1.0uM	40.0% @ 1.0uM		
B-0064	90% @ 1.0uM	4.0% @ 1.0uM		
B-0065	83% @ 1.0uM	21.0% @ 1.0uM		
B-0066	94% @ 1.0uM	28.0% @ 1.0uM		
B-0067	91% @ 1.0uM	1.0% @ 1.0uM		
B-0068	72% @ 1.0uM	22.0% @ 1.0uM		
B-0069	98% @ 1.0uM	37.0% @ 1.0uM		
B-0070	92% @ 1.0uM	30.0% @ 1.0uM		
B-0071	86% @ 1.0uM	31.0% @ 1.0uM		
B-0072	77% @ 1.0uM	32.0% @ 1.0uM		
B-0073	91% @ 1.0uM	24.0% @ 1.0uM		
B-0074	92% @ 1.0uM	42.0% @ 1.0uM		
B-0075	91% @ 1.0uM	35.0% @ 1.0uM		
B-0076	58% @ 1.0uM	21.0% @ 1.0uM		
B-0077	0.8uM	10.0uM		
B-0078	80% @ 1.0uM	20.0% @ 1.0uM		
B-0079	93% @ 1.0uM	13.0% @ 1.0uM		
B-0080	73% @ 1.0uM	73.0% @ 1.0uM		
B-0081	92% @ 1.0uM	13.0% @ 1.0uM		
B-0082	47% @ 1.0uM	27.0% @ 1.0uM		
B-0083	0.22uM	6.61uM		
B-0084	56% @ 1.0uM	30.0% @ 1.0uM		

Пример №	IC <sub>50</sub> алфа конназы р38, мкМ либо % угнетения и концентрация (мкМ)	IC <sub>50</sub> клеток линии U937, мкМ либо % угнетения и концентрация (мкМ)	Модель испытания на мышьях с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытания на крысах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-0085	83% @ 1.0uM	21.0% @ 1.0uM		
B-0086	91% @ 1.0uM	37.0% @ 1.0uM		
B-0087	0.55uM	2.26uM	38% @ 30mpk @ -6h	
B-0088	96% @ 1.0uM	9.0% @ 1.0uM		
B-0089	0.04uM	3.33uM		
B-0090	98% @ 1.0uM	52.0% @ 1.0uM		
B-0091	96% @ 1.0uM	40.0% @ 1.0uM		
B-0092	97% @ 1.0uM	34.0% @ 1.0uM		
B-0093	3.18 uM	1.25uM	30% @ 30mpk @ -6h	
B-0094	96% @ 1.0uM	52.0% @ 1.0uM		
B-0095	98% @ 1.0uM	38.0% @ 1.0uM		
B-0096	91% @ 1.0uM	22.0% @ 1.0uM		
B-0097	72.0% @ 10.0uM	38.0% @ 1.0uM		
B-0098	66.0% @ 10.0uM	12.0% @ 1.0uM		
B-0099	43.0% @ 1.0uM	>1.0uM		
B-0100	75.0% @ 1.0uM	5.0uM		
B-0101	71.0% @ 1.0uM	2.11uM		
B-0102	81.0% @ 1.0uM	15.0% @ 1.0uM		
B-0103	71.0% @ 1.0uM	6.0% @ 1.0uM		
B-0104	56.0% @ 1.0uM	2.78uM		
B-0105	78.0% @ 1.0uM	5.0uM		
B-0106	82.0% @ 1.0uM	5.0uM		
B-0107	0.27uM	5.0uM		
B-0108	61.0% @ 1.0uM	4.88uM		
B-0109	45.0% @ 1.0uM	19.0% @ 1.0uM		
B-0110	66.0% @ 1.0uM	13.0% @ 1.0uM		
B-0111	57.0% @ 1.0uM	>1.0uM		
B-0112	97.0% @ 1.0uM	1.12uM		
B-0113	75.0% @ 1.0uM	43.0% @ 1.0uM		
B-0114	45.0% @ 1.0uM	3.92uM		
B-0115	47.0% @ 1.0uM	2.0% @ 1.0uM		
B-0116	73.0% @ 1.0uM	35.0% @ 1.0uM		
B-0117	0.48 uM	1.78 uM	30% @ 30mpk @ -6h	
B-0118	1.18 uM	1.29 uM		
B-0119	89.0% @ 10.0uM	2.78uM		
B-0120	0.008 uM	0.21 uM	77% @ 100mpk @ -6h	70% @ 3mpk @ -4h
B-0121	79.0% @ 1.0uM	1.22uM		
B-0122	79.0% @ 10.0uM	2.0% @ 1.0uM		
B-0123	89.0% @ 1.0uM	>1.0uM		
B-0124	73.0% @ 1.0uM	15.0% @ 1.0uM		
B-0125	70.0% @ 10.0uM	17.0% @ 1.0uM		
B-0126	66.0% @ 1.0uM	1.57uM		

Пример №	IC <sub>50</sub> альфа конказы р38, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	IC <sub>50</sub> клеток линии U937, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	Модель испытания на мышах с использованием липополисахарида, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытания на крысах с использованием липополисахарида, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-0127	82.0% @ 1.0uM	0.96uM		
B-0128	78.0% @ 1.0uM	1.81uM		
B-0129	51.0% @ 1.0uM	31.0% @ 1.0uM		
B-0130	69.0% @ 1.0uM	58.0% @ 1.0uM		
B-0131	43.0% @ 1.0uM	48.0% @ 1.0uM		
B-0132	76.0% @ 1.0uM	8.0% @ 1.0uM		
B-0133	51.0% @ 1.0uM	42.0% @ 1.0uM		
B-0134	60.0% @ 1.0uM	2.17uM		
B-0135	78.0% @ 1.0uM	58.0% @ 1.0uM		
B-0136	77.0% @ 1.0uM	44.0% @ 1.0uM		
B-0137	41.0% @ 1.0uM	37.0% @ 1.0uM		
B-0138	50.0% @ 1.0uM	32.0% @ 1.0uM		
B-0139	54.0% @ 10.0uM	17.0% @ 1.0uM		
B-0140	67% @ 10.0uM	9.0% @ 1.0uM		
B-0141	78.0% @ 1.0uM	10.0% @ 1.0uM		
B-0142	86.0% @ 1.0uM	12.0% @ 1.0uM		
B-0143	42.0% @ 1.0uM	3.83uM		
B-0144	86.0% @ 1.0uM	43.0% @ 1.0uM		
B-0145	54.0% @ 10.0uM	12.0% @ 1.0uM		
B-0146	77.0% @ 10.0uM	26.0% @ 1.0uM		
B-0147	44.0% @ 1.0uM	22.0% @ 1.0uM		
B-0148	51.0% @ 1.0uM	>1.0uM		
B-0149	1.15 uM	10.0 uM		
B-0150	27.0% @ 10.0uM	35.0% @ 1.0uM		
B-0151	43.0% @ 1.0uM	30.0% @ 1.0uM		
B-0152	51.0% @ 1.0uM	24.0% @ 1.0uM		
B-0153	57.0% @ 1.0uM	21.0% @ 1.0uM		
B-0154	65.0% @ 10.0uM	14.0% @ 1.0uM		
B-0155	40.0% @ 10.0uM	26.0% @ 1.0uM		
B-0156	42.0% @ 10.0uM	13.0% @ 1.0uM		
B-0157	48.0% @ 10.0uM	9.0% @ 1.0uM		
B-0158	58.0% @ 10.0uM	39.0% @ 1.0uM		
B-0159	54.0% @ 10.0uM	5.0% @ 1.0uM		
B-0160	59.0% @ 10.0uM	26.0% @ 1.0uM		
B-0161	72.0% @ 10.0uM	13.0% @ 1.0uM		
B-0162	23% @ 1.0uM	2.05 uM		
B-0163	20.0% @ 10.0uM	10.0% @ 1.0uM		
B-0164	37.0% @ 10.0uM	20.0% @ 1.0uM		
B-0165	70.0% @ 10.0uM	19.0% @ 1.0uM		
B-0166	45.0% @ 10.0uM	37.0% @ 1.0uM		
B-0167	40.0% @ 1.0uM	37.0% @ 1.0uM		
B-0168	44% @ 1.0uM	2.36 uM		

Пример №	IC <sub>50</sub> альфа конказы р38, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	IC <sub>50</sub> клеток линии U937, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	Модель испытания на мышах с использованием липополисахарида, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытания на крысах с использованием липополисахарида, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-0169	43.0% @ 1.0uM	21.0% @ 1.0uM		
B-0170	43.0% @ 1.0uM	30.0% @ 1.0uM		
B-0171	61.0% @ 10.0uM	21.0% @ 1.0uM		
B-0172	16.0% @ 10.0uM	11.0% @ 1.0uM		
B-0173	33.0% @ 10.0uM	48.0% @ 1.0uM		
B-0174	54.0% @ 10.0uM	43.0% @ 1.0uM		
B-0175	41.0% @ 10.0uM	31.0% @ 1.0uM		
B-0176	50.0% @ 1.0uM	30.0% @ 1.0uM		
B-0177	70.0% @ 10.0uM	27.0% @ 1.0uM		
B-0178	12.0% @ 10.0uM	35.0% @ 1.0uM		
B-0179	27.0% @ 10.0uM	37.0% @ 1.0uM		
B-0180	34.0% @ 10.0uM	23.0% @ 1.0uM		
B-0181	5.0% @ 1.0uM	2.0% @ 1.0uM		
B-0182	39.0% @ 10.0uM	40.0% @ 1.0uM		
B-0183	12.0% @ 10.0uM	34.0% @ 1.0uM		
B-0184	86.0% @ 10.0uM	17.0% @ 1.0uM		
B-0185	65.0% @ 10.0uM	25.0% @ 1.0uM		
B-0186	40.0% @ 1.0uM	25.0% @ 1.0uM		
B-0187	4.0% @ 10.0uM	14.0% @ 1.0uM		
B-0188	70.0% @ 10.0uM	35.0% @ 1.0uM		
B-0189	42.0% @ 10.0uM	9.0% @ 1.0uM		
B-0190	59.0% @ 10.0uM	31.0% @ 1.0uM		
B-0191	40.0% @ 1.0uM	29.0% @ 1.0uM		
B-0192	12.0% @ 10.0uM	47.0% @ 1.0uM		
B-0193	0.54 uM	6% @ 1.0uM		
B-0194	1.31 uM	22% @ 1.0uM		
B-0195	1.03 uM	55% @ 1.0uM		
B-0196	2.24 uM	>1.0uM		
B-0197	2.0 uM	14% @ 1.0uM		
B-0198	1.2 uM	2% @ 1.0uM		
B-0199	1.34 uM	3% @ 1.0uM		
B-0200	1.31 uM	16% @ 1.0uM		
B-0201	0.29 uM	59% @ 1.0uM		
B-0202	0.55 uM	2.26 uM		
B-0203	0.16 uM	65% @ 1.0uM		
B-0204	0.21 uM	48% @ 1.0uM		
B-0205	0.098 uM	54% @ 1.0uM		
B-0206	5.76 uM	14% @ 1.0uM		
B-0207	0.12 uM	52% @ 1.0uM		
B-0208	0.067 uM	>1.0uM		
B-0209	0.29 uM	8% @ 1.0uM		
B-0210	0.057 uM	67% @ 1.0uM		

Пример №	IC <sub>50</sub> альфа конказы р38, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	IC <sub>50</sub> клеток линии U937, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	Модель испытания на мышах с использованием липополисахарида, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытания на крысах с использованием липополисахарида, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-0211	0.25 uM	30% @ 1.0uM		
B-0212	0.12 uM	28% @ 1.0uM		
B-0213	0.31 uM	39% @ 1.0uM		
B-0214	0.16 uM	50% @ 1.0uM		
B-0215	0.11 uM	51% @ 1.0uM		
B-0216	0.56 uM	>1.0uM		
B-0217	0.55 uM	>1.0uM		
B-0218	0.53 uM	18% @ 1.0uM		
B-0219	0.91 uM	18% @ 1.0uM		
B-0220	0.13 uM	40% @ 1.0uM		
B-0221	2.4 uM	>1.0uM		
B-0222	0.4uM	29.0% @ 1.0uM		
B-0223	0.2uM	1.0% @ 1.0uM		
B-0224	<0.1uM	93.0% @ 1.0uM		
B-0225	0.047uM	37.0% @ 1.0uM		
B-0226	0.074uM	20.0% @ 1.0uM		
B-0227	0.045uM	1.0% @ 1.0uM		
B-0228	0.15uM	44.0% @ 1.0uM		
B-0229	<0.1uM	61.0% @ 1.0uM		
B-0230	0.041uM	30.0% @ 1.0uM		
B-0231	0.055uM	40.0% @ 1.0uM		
B-0232	0.048uM	24.0% @ 1.0uM		
B-0233	0.095uM	43.0% @ 1.0uM		
B-0234	0.11uM	68.0% @ 1.0uM		
B-0235	1.31uM	90.0% @ 1.0uM		
B-0236	0.077uM	46.0% @ 1.0uM		
B-0237	0.13uM	60.0% @ 1.0uM		
B-0238	0.47uM	82.0% @ 1.0uM		
B-0239	5.73uM	84.0% @ 1.0uM		
B-0240	0.2uM	70.0% @ 1.0uM		
B-0241	0.1uM	45.0% @ 1.0uM		
B-0242	<0.1uM	78.0% @ 1.0uM		
B-0243	0.039uM	53.0% @ 1.0uM		
B-0244	0.02uM	57.0% @ 1.0uM		
B-0245	0.13uM	24.0% @ 1.0uM		
B-0246	<0.1uM	>1.0uM		
B-0247	0.082uM	75.0% @ 1.0uM		
B-0248	<0.1uM	11.0% @ 1.0uM		
B-0249	<0.1uM	75.0% @ 1.0uM		
B-0250	0.28uM	36.0% @ 1.0uM		
B-0251	0.31uM	1.0% @ 1.0uM		
B-0252	0.041uM	54.0% @ 1.0uM		

Пример №	IC <sub>50</sub> альфа конказы р38, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	IC <sub>50</sub> клеток линии U937, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	Модель испытания на мышах с использованием липополисахарида, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытания на крысах с использованием липополисахарида, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-0253	0.061uM	74.0% @ 1.0uM		
B-0254	0.12uM	59.0% @ 1.0uM		
B-0255	0.32uM	68.0% @ 1.0uM		
B-0256	<0.1uM	86.0% @ 1.0uM		
B-0257	1.71uM	11.0% @ 1.0uM		
B-0258	0.37uM	63.0% @ 1.0uM		
B-0259	0.35uM	58.0% @ 1.0uM		
B-0260	0.56uM	23.0% @ 1.0uM		
B-0261	0.49uM	23.0% @ 1.0uM		
B-0262	0.41uM	89.0% @ 1.0uM		
B-0263	0.62uM	64.0% @ 1.0uM		
B-0264	0.14uM	18.0% @ 1.0uM		
B-0265	0.92uM	24.0% @ 1.0uM		
B-0266	0.25uM	24.0% @ 1.0uM		
B-0267	0.48uM	11.0% @ 1.0uM		
B-0268	3.39uM	19.0% @ 1.0uM		
B-0269	9.81uM	19.0% @ 1.0uM		
B-0270	5.79uM	13.0% @ 1.0uM		
B-0271	7.55uM	12.0% @ 1.0uM		
B-0272	1.81uM	48.0% @ 1.0uM		
B-0273	5.03uM	13.0% @ 1.0uM		
B-0274	2.68uM	25.0% @ 1.0uM		
B-0275	2.67uM	33.0% @ 1.0uM		
B-0276	1.25uM	26.0% @ 1.0uM		
B-0277	0.68uM	34.0% @ 1.0uM		
B-0278	1.26uM	36.0% @ 1.0uM		
B-0279	1.39uM	33.0% @ 1.0uM		
B-0280	0.86uM	18.0% @ 1.0uM		
B-0281	7.37uM	24.0% @ 1.0uM		
B-0282	0.78uM	38.0% @ 1.0uM		
B-0283	6.66uM	29.0% @ 1.0uM		
B-0284	0.083uM	65.0% @ 1.0uM		
B-0285	4.57uM	29.0% @ 1.0uM		
B-0286	0.33uM	50.0% @ 1.0uM		
B-0287	4.0uM	22.0% @ 1.0uM		
B-0288	4.46uM	26.0% @ 1.0uM		
B-0289	0.18uM	55.0% @ 1.0uM		
B-0290	0.68uM	44.0% @ 1.0uM		
B-0291	1.33uM	20.0% @ 1.0uM		
B-0292	0.22uM	28.0% @ 1.0uM		
B-0293	0.68uM	53.0% @ 1.0uM		
B-0294	0.68uM	45.0% @ 1.0uM		

Пример №	IC50 альфа конказ р38, мкМ либо % утилизации и концентрации (мкМ)	IC50 клеток линии U937, мкМ либо % утилизации и концентрации (мкМ)	Модель испытаний на мышах с использованием липополисахарида, % утилизация TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытаний на крысах с использованием липополисахарида, % утилизация TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-0295	0.82uM	45.0% @ 1.0uM		
B-0296	8.03uM	36.0% @ 1.0uM		
B-0297	0.78uM	30.0% @ 1.0uM		
B-0298	0.56uM	46.0% @ 1.0uM		
B-0299	0.87uM	54.0% @ 1.0uM		
B-0300	0.78uM	32.0% @ 1.0uM		
B-0301	0.19uM	50.0% @ 1.0uM		
B-0302	4.02uM	24.0% @ 1.0uM		
B-0303	0.22uM	10.0% @ 1.0uM		
B-0304	0.56uM	28.0% @ 1.0uM		
B-0305				
B-0306				
B-0307				
B-0308				
B-0309				
B-0310				
B-0311				
B-0312				
B-0313				
B-0314				
B-0315				
B-0316				
B-0317				
B-0318				
B-0319				
B-0320				
B-0321				
B-0322				
B-0323				
B-0324				
B-0325				
B-0326				
B-0327				
B-0328				
B-0329				
B-0330				
B-0331				
B-0332				
B-0333				
B-0334				
B-0335				
B-0336				

Пример №	IC50 альфа конказ р38, мкМ либо % утилизации и концентрации (мкМ)	IC50 клеток линии U937, мкМ либо % утилизации и концентрации (мкМ)	Модель испытаний на мышах с использованием липополисахарида, % утилизация TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытаний на крысах с использованием липополисахарида, % утилизация TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-0337				
B-0338				
B-0339				
B-0340				
B-0341				
B-0342				
B-0343				
B-0344				
B-0345				
B-0346				
B-0347				
B-0348				
B-0349				
B-0350				
B-0351				
B-0352				
B-0353	1.37uM	55% @ 1.0uM		
B-0354	1.0uM	0.86uM	51% @ 30mpk @ -6h	54% @ 3mpk @ -4h
B-0355	0.75uM	40.0% @ 1.0uM		
B-0356	0.66uM	24.0% @ 1.0uM		
B-0357	1.46uM	0.66uM		
B-0358	0.37uM	17.0% @ 1.0uM		
B-0359	0.45uM	47.0% @ 1.0uM		
B-0360	1.6uM	19.0% @ 1.0uM		
B-0361	0.33uM	46.0% @ 1.0uM		
B-0362	0.52uM	27.0% @ 1.0uM		
B-0363	4.67uM	25.0% @ 1.0uM		
B-0364	1.44uM	27.0% @ 1.0uM		
B-0365	0.96uM	27.0% @ 1.0uM		
B-0366	0.7uM	46.0% @ 1.0uM		
B-0367	1.0uM	23.0% @ 1.0uM		
B-0368	1.0uM	0.64uM	37% @ 30mpk @ -6h	
B-0369	0.18uM	57.0% @ 1.0uM		
B-0370	0.85uM	28.0% @ 1.0uM		
B-0371	0.49uM	28.0% @ 1.0uM		
B-0372	0.36uM	29.0% @ 1.0uM		
B-0373	0.45uM	18.0% @ 1.0uM		
B-0374	1.39uM	12.0% @ 1.0uM		
B-0375	1.0uM	19.0% @ 1.0uM		
B-0376	2.99uM	12.0% @ 1.0uM		
B-0377	1.29uM	36.0% @ 1.0uM		
B-0378	1.1uM	36.0% @ 1.0uM		

Пример №	IC50 альфа конказ р38, мкМ либо % утилизации и концентрации (мкМ)	IC50 клеток линии U937, мкМ либо % утилизации и концентрации (мкМ)	Модель испытаний на мышах с использованием липополисахарида, % утилизация TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытаний на крысах с использованием липополисахарида, % утилизация TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-0379	0.53uM	24.0% @ 1.0uM		
B-0380	1.41uM	32.0% @ 1.0uM		
B-0381	0.22uM	47.0% @ 1.0uM		
B-0382	0.41uM	32.0% @ 1.0uM		
B-0383	1.43uM	10.0% @ 1.0uM		
B-0384	4.02uM	16.0% @ 1.0uM		
B-0385	0.057uM	0.9uM	30% @ 30mpk @ -6h	0% @ 3mpk @ -4h
B-0386	0.13uM	54.0% @ 1.0uM		
B-0387	0.41uM	52.0% @ 1.0uM		
B-0388	<0.1uM	36.0% @ 1.0uM		
B-0389	0.01uM	0.05uM		62% @ 3mpk @ -4h
B-0390	0.089uM	55.0% @ 1.0uM		
B-0391	0.86uM	18.0% @ 1.0uM		
B-0392	0.13uM	57.0% @ 1.0uM		
B-0393	0.043uM	66.0% @ 1.0uM		
B-0394	0.13uM	45.0% @ 1.0uM		
B-0395	0.087uM	48.0% @ 1.0uM		
B-0396	0.097uM	0.44uM		
B-0397	0.17uM	41.0% @ 1.0uM		
B-0398	0.054uM	66.0% @ 1.0uM		
B-0399	0.14uM	39.0% @ 1.0uM		
B-0400	0.16uM	25.0% @ 1.0uM		
B-0401	0.46uM	52.0% @ 1.0uM		
B-0402	0.14uM	1.51uM		
B-0403	1.77uM	2.42uM		
B-0404	0.31uM	48.0% @ 1.0uM		
B-0405	0.79uM	30.0% @ 1.0uM		
B-0406	0.54uM	35.0% @ 1.0uM		
B-0407	0.78uM	27.0% @ 1.0uM		
B-0408	0.5uM	50.0% @ 1.0uM		
B-0409	0.53uM	30.0% @ 1.0uM		
B-0410	0.38uM	44.0% @ 1.0uM		
B-0411	0.62uM	50.0% @ 1.0uM		
B-0412	0.24uM	48.0% @ 1.0uM		
B-0413	0.19uM	55.0% @ 1.0uM		
B-0414	2.54uM	25.0% @ 1.0uM		
B-0415	0.42uM	43.0% @ 1.0uM		
B-0416	0.32uM	34.0% @ 1.0uM		
B-0417	0.91uM	28.0% @ 1.0uM		
B-0418	0.22uM	27.0% @ 1.0uM		
B-0419	0.85uM	41.0% @ 21.0uM		
B-0420	0.83uM	49.0% @ 1.0uM		

Пример №	IC50 альфа конказ р38, мкМ либо % утилизации и концентрации (мкМ)	IC50 клеток линии U937, мкМ либо % утилизации и концентрации (мкМ)	Модель испытаний на мышах с использованием липополисахарида, % утилизация TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытаний на крысах с использованием липополисахарида, % утилизация TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-0421	0.46uM	57.0% @ 1.0uM		
B-0422	<0.1uM	40.0% @ 1.0uM		
B-0423	0.18uM	33.0% @ 1.0uM		
B-0424	0.083uM	32.0% @ 1.0uM		
B-0425	0.26uM	54.0% @ 1.0uM		
B-0426	0.055uM	0.74uM		41% @ 3mpk @ -4h
B-0427	0.63uM	39.0% @ 1.0uM		
B-0428	0.99uM	27.0% @ 1.0uM		
B-0429	0.27uM	45.0% @ 1.0uM		
B-0430	0.29uM	75.0% @ 1.0uM		
B-0431	0.21uM	64.0% @ 1.0uM		
B-0432	<0.1uM	89.0% @ 1.0uM		
B-0433	<0.1uM	92.0% @ 1.0uM		
B-0434	0.12uM	65.0% @ 1.0uM		
B-0435	0.3uM	61.0% @ 1.0uM		
B-0436	1.11uM	71.0% @ 1.0uM		
B-0437	0.58uM	59.0% @ 1.0uM		
B-0438	<0.1uM	91.0% @ 1.0uM		
B-0439	2.12uM	65.0% @ 1.0uM		
B-0440	0.68uM	63.0% @ 1.0uM		
B-0441	0.8uM	58.0% @ 1.0uM		
B-0442	<0.1uM	91.0% @ 1.0uM		
B-0443	2.01uM	71.0% @ 1.0uM		
B-0444	1.01uM	51.0% @ 1.0uM		
B-0445	<0.1uM	83.0% @ 1.0uM		
B-0446	0.78uM	80.0% @ 1.0uM		
B-0447	0.19uM	71.0% @ 1.0uM		
B-0448	0.4uM	79.0% @ 1.0uM		
B-0449	0.83uM	81.0% @ 1.0uM		
B-0450	0.26uM	81.0% @ 1.0uM		
B-0451	0.071uM	83.0% @ 1.0uM	42% @ 30mpk @ -6h	
B-0452	0.7uM	75.0% @ 1.0uM		
B-0453	0.47uM	75.0% @ 1.0uM		
B-0454	0.11uM	80.0% @ 1.0uM		
B-0455	<0.1uM	95.0% @ 1.0uM		36% @ 3mpk @ -4h
B-0456	1.81uM	67.0% @ 1.0uM		
B-0457	0.099uM	81.0% @ 1.0uM		
B-0458	0.033uM	70.0% @ 1.0uM		
B-0459	0.099uM	76.0% @ 1.0uM		
B-0460	0.061uM	92.0% @ 1.0uM		
B-0461	0.025uM	96.0% @ 1.0uM		
B-0462	<0.1uM	97.0% @ 1.0uM		

Пример №	IC <sub>50</sub> альфа юнксам р38, нММ либо % угнетения и концентрации (нММ)	IC <sub>50</sub> клеток линии U937, нММ либо % угнетения и концентрации (нММ)	Модель испытания на мышах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытания на крысах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-0463	0.052μM	95.0%@1.0μM		
B-0464	<0.1μM	91.0%@1.0μM		
B-0465	0.084μM	98.0%@1.0μM		
B-0466	<0.1μM	98.0%@1.0μM		0%@3mpk@-4h
B-0467	<0.1μM	77.0%@1.0μM		
B-0468	0.031μM	93.0%@1.0μM		
B-0469	0.056μM	92.0%@1.0μM		
B-0470	0.063μM	92.0%@1.0μM		
B-0471	0.027μM	97.0%@1.0μM		
B-0472	0.19μM	54.0%@1.0μM		
B-0473	0.004μM	95.0%@1.0μM		
B-0474	0.024μM	86.0%@1.0μM		
B-0475	0.21μM	74.0%@1.0μM		
B-0476	0.56μM	69.0%@1.0μM		
B-0477	1.48μM	96.0%@1.0μM		
B-0478	0.034μM	87.0%@1.0μM		
B-0479	0.031μM	90.0%@1.0μM		15%@3mpk@-4h
B-0480	0.12μM	88.0%@1.0μM		
B-0481	0.014μM	95.0%@1.0μM		56%@3mpk@-4h
B-0482	0.97μM	88.0%@1.0μM		
B-0483	0.57μM	68.0%@1.0μM		
B-0484	0.28μM	62.0%@1.0μM		
B-0485	0.04μM	95.0%@1.0μM		
B-0486	0.24μM	80.0%@1.0μM		
B-0487	0.11μM	89.0%@1.0μM		54%@3mpk@-4h
B-0488	0.82μM	88.0%@1.0μM		
B-0489	0.3μM	80.0%@1.0μM		
B-0490	0.91μM	74.0%@1.0μM		
B-0491	0.43μM	66.0%@1.0μM		
B-0492	0.069μM	42.0%@1.0μM		
B-0493	0.3μM	38.0%@1.0μM		
B-0494	0.13μM	30.0%@1.0μM		
B-0495	0.12μM	25.0%@1.0μM		
B-0496	0.83μM	16.0%@1.0μM		
B-0497	0.44μM	31.0%@1.0μM		
B-0498	0.33μM	11.0%@1.0μM		
B-0499	0.39μM	37.0%@1.0μM		
B-0500	0.28μM	41.0%@1.0μM		
B-0501	0.049μM	52.0%@1.0μM		
B-0502	0.065μM	48.0%@1.0μM		
B-0503	0.16μM	73.0%@1.0μM		
B-0504	0.4μM	43.0%@1.0μM		

Пример №	IC <sub>50</sub> альфа юнксам р38, нММ либо % угнетения и концентрации (нММ)	IC <sub>50</sub> клеток линии U937, нММ либо % угнетения и концентрации (нММ)	Модель испытания на мышах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытания на крысах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-0505	0.28μM	44.0%@1.0μM		
B-0506	0.94μM	43.0%@1.0μM		
B-0507	0.18μM	75.0%@1.0μM		
B-0508	2.0μM	48.0%@1.0μM		
B-0509	0.1μM	86.0%@1.0μM		
B-0510	0.69μM	61.0%@1.0μM		
B-0511	0.007μM	90.0%@1.0μM		
B-0512	1.0μM	53.0%@1.0μM		
B-0513	0.72μM	52.0%@1.0μM		
B-0514	0.14μM	87.0%@1.0μM		
B-0515	0.42μM	61.0%@1.0μM		
B-0516	0.37μM	84.0%@1.0μM		
B-0517	0.094μM	52.0%@1.0μM		
B-0518	0.11μM	64.0%@1.0μM		
B-0519	0.043μM	87.0%@1.0μM		
B-0520	0.4μM	87.0%@1.0μM		
B-0521	1.37μM	52.0%@1.0μM		
B-0522	0.15μM	75.0%@1.0μM		
B-0523	0.19μM	83.0%@1.0μM		
B-0524	0.4μM	77.0%@1.0μM		
B-0525	0.16μM	76.0%@1.0μM		
B-0526	0.031μM	87.0%@1.0μM		
B-0527	1.09μM	83.0%@1.0μM		
B-0528	0.14μM	70.0%@1.0μM		
B-0529	0.11μM	73.0%@1.0μM		
B-0530	5.53μM	45.0%@1.0μM		
B-0531	0.5μM	48.0%@1.0μM		
B-0532	0.45μM	1.01μM	41%@30mpk@-6h	
B-0533	1.23μM	47.0%@1.0μM		
B-0534	0.41μM	54.0%@1.0μM		
B-0535	0.44μM	0.87μM		
B-0536	0.46μM	0.15μM		
B-0537	3.44μM	51.0%@1.0μM		
B-0538	1.13μM	45.0%@1.0μM		
B-0539	2.84μM	21.0%@1.0μM		
B-0540	3.82μM	54.0%@1.0μM		
B-0541	3.24μM	28.0%@1.0μM		
B-0542	1.55μM	50.0%@1.0μM		
B-0543	1.56μM	43.0%@1.0μM		
B-0544	1.12μM	27.0%@1.0μM		
B-0545	1.06μM	41.0%@1.0μM		
B-0546	1.54μM	18.0%@1.0μM		
B-0547	1.54μM	21.0%@1.0μM		
B-0548	1.77μM	28.0%@1.0μM		
B-0549	2.22μM	22.0%@1.0μM		

Пример №	IC <sub>50</sub> альфа юнксам р38, нММ либо % угнетения и концентрации (нММ)	IC <sub>50</sub> клеток линии U937, нММ либо % угнетения и концентрации (нММ)	Модель испытания на мышах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытания на крысах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-0550	2.41μM	14.0%@1.0μM		
B-0551	1.08μM	56.0%@1.0μM		
B-0552	0.13μM	46.0%@1.0μM		
B-0553	1.44μM	47.0%@1.0μM		
B-0554	2.58μM	20.0%@1.0μM		
B-0555	1.87μM	34.0%@1.0μM		
B-0556	0.49μM	39.0%@1.0μM		
B-0557	1.37μM	32.0%@1.0μM		
B-0558	0.86μM	33.0%@1.0μM		
B-0559	0.53μM	49.0%@1.0μM		
B-0560	2.57μM	31.0%@1.0μM		
B-0561	2.07μM	40.0%@1.0μM		
B-0562	0.22μM	0.3μM		5%@3mpk@-4h
B-0563	0.18μM	0.13μM		
B-0564	0.82μM	58%@1.0μM		
B-0565	0.23μM	0.59μM		
B-0566	<0.1μM	0.17μM		0%@3mpk@-4h
B-0567	0.14μM	0.28μM		
B-0568	1.22μM	46.0%@1.0μM		
B-0569	0.15μM	0.26μM		
B-0570	0.27μM	46.0%@1.0μM		
B-0571	0.38μM	44.0%@1.0μM		
B-0572	0.27μM	41.0%@1.0μM		
B-0573	0.38μM	1.7μM		
B-0574	0.13μM	0.66μM		37%@3mpk@-4h
B-0575	0.032μM	0.17μM		
B-0576	0.088μM	0.38μM		65%@3mpk@-4h
B-0577	0.091μM	66.0%@1.0μM		
B-0578	1.89μM	47.0%@1.0μM		
B-0579	0.11μM	79.0%@1.0μM		
B-0580	2.23μM	0.84μM		
B-0581	0.26μM	2.17μM		
B-0582	1.03μM	37.0%@1.0μM		
B-0583	3.93μM	26.0%@1.0μM		
B-0584	0.68μM	54.0%@1.0μM		
B-0585	0.83μM	79.0%@1.0μM		50%@30mpk@-6h
B-0586	0.81μM	51.0%@1.0μM		
B-0587	6.84μM	38%@1.0μM		
B-0588	12.8μM	42%@1.0μM		
B-0589	1.71μM	42%@1.0μM		
B-0590	1.57μM	36.0μM		
B-0591	3.59μM	29.0%@1.0μM		
B-0592	1.62μM	45.0%@1.0μM		
B-0593	1.22μM	36.0%@1.0μM		
B-0594	1.22μM	41.0%@1.0μM		
B-0595	2.42μM	22.0%@1.0μM		
B-0596	20.0μM	41.0%@1.0μM		
B-0597	1.65μM	63.0%@1.0μM		
B-0598	2.12μM	50.0%@1.0μM		

Пример №	IC <sub>50</sub> альфа юнксам р38, нММ либо % угнетения и концентрации (нММ)	IC <sub>50</sub> клеток линии U937, нММ либо % угнетения и концентрации (нММ)	Модель испытания на мышах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытания на крысах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-0599	4.16μM	21.0%@1.0μM		
B-0600	0.002μM	28.0%@1.0μM		
B-0601	0.002μM	4.31μM		43%@3mpk@-4h
B-0602	0.87μM	61.0%@1.0μM		
B-0603	0.09μM	51.0%@1.0μM		
B-0604	0.3μM	20.0%@1.0μM		
B-0605	0.16μM	47.0%@1.0μM		
B-0606	0.17μM	53.0%@1.0μM		
B-0607	2.79μM	70.0%@1.0μM		
B-0608	0.059μM	73.0%@1.0μM		
B-0609	<0.1μM	87.0%@1.0μM		
B-0610	<0.1μM	88.0%@1.0μM		
B-0611	0.65μM	60.0%@1.0μM		
B-0612	0.16μM	60.0%@1.0μM		
B-0613	0.17μM	76.0%@1.0μM		
B-0614	0.76μM	70.0%@1.0μM		0%@3mpk@-4h
B-0615	0.06μM	83.0%@1.0μM		
B-0616	0.38μM	87.0%@1.0μM		
B-0617	0.045μM	92.0%@1.0μM		
B-0618	0.37μM	80.0%@1.0μM		
B-0619	<0.1μM	88.0%@1.0μM		
B-0620	1.59μM	58.0%@1.0μM		
B-0621	0.36μM	68.0%@1.0μM		
B-0622	0.076μM	78.0%@1.0μM		
B-0623	0.12μM	78.0%@1.0μM		
B-0624	0.085μM	54.0%@1.0μM		
B-0625	0.023μM	88.0%@1.0μM		
B-0626	<0.1μM	85.0%@1.0μM		
B-0627	0.25μM	69.0%@1.0μM		
B-0628	0.023μM	72.0%@1.0μM		
B-0629	0.2μM	79.0%@1.0μM		
B-0630	0.06μM	77.0%@1.0μM		
B-0631	0.085μM	61.0%@1.0μM		
B-0632	<0.1μM	79.0%@1.0μM		
B-0633	0.6μM	80.0%@1.0μM		
B-0634	0.6μM	40.0%@1.0μM		
B-0635	0.16μM	55.0%@1.0μM		
B-0636	<0.1μM	86.0%@1.0μM		
B-0637	0.11μM	92.0%@1.0μM		
B-0638	0.25μM	89.0%@1.0μM		
B-0639	0.051μM	93.0%@1.0μM		50%@3mpk@-4h
B-0640	0.36μM	84.0%@1.0μM		
B-0641	0.58μM	65.0%@1.0μM		
B-0642	0.49μM	90.0%@1.0μM		
B-0643	0.068μM	85.0%@1.0μM		0%@3mpk@-4h
B-0644	0.058μM	89.0%@1.0μM		
B-0645	0.58μM	80.0%@1.0μM		
B-0646	0.28μM	84.0%@1.0μM		
B-0647	1.81μM	76.0%@1.0μM		

Пример №	IC <sub>50</sub> альфа киназы p38, нМ либо % угнетения и концентрации (нМ)	IC <sub>50</sub> клеток линии U937, нМ либо % угнетения и концентрации (нМ)	Модель испытания на мышах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытания на крысах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-0648	<0.1uM	83.0% @ 1.0uM		
B-0649	0.83uM	39.0% @ 1.0uM		
B-0650	0.006uM	95.0% @ 1.0uM		8% @ 3mpk @ -4h
B-0651	1.78uM	81.0% @ 1.0uM		
B-0652	0.19uM	83.0% @ 1.0uM		
B-0653	2.01uM	74.0% @ 1.0uM		
B-0654	5.97uM	78.0% @ 1.0uM		
B-0655	1.25uM	78.0% @ 1.0uM		
B-0656	0.007uM	95.0% @ 1.0uM		28% @ 3mpk @ -4h
B-0657	0.17uM	83.0% @ 1.0uM		
B-0658	1.14uM	91.0% @ 1.0uM		
B-0659	2.64uM	87.0% @ 1.0uM		
B-0660	0.088uM	92.0% @ 1.0uM		
B-0661	<0.1uM	90.0% @ 1.0uM		
B-0662	<0.1uM	95.0% @ 1.0uM		
B-0663	0.88uM	74.0% @ 1.0uM		
B-0664	0.39uM	80.0% @ 1.0uM		
B-0665	0.47uM	72.0% @ 1.0uM		
B-0666	0.17uM	73.0% @ 1.0uM		
B-0667	0.83uM	75.0% @ 1.0uM		
B-0668	0.27uM	78.0% @ 1.0uM		
B-0669	0.69uM	34.0% @ 1.0uM		
B-0670	3.15uM	32.0% @ 1.0uM		
B-0671	6.39uM	36.0% @ 1.0uM		
B-0672	6.59uM	32.0% @ 1.0uM		
B-0673	8.54uM	48.0% @ 1.0uM		
B-0674	2.81uM	42.0% @ 1.0uM		
B-0675	5.42uM	3.0% @ 1.0uM		
B-0676	2.09uM	22.0% @ 1.0uM		
B-0677	1.63uM	25.0% @ 1.0uM		
B-0678	0.38uM	52.0% @ 1.0uM		
B-0679	0.062uM	45.0% @ 1.0uM		
B-0680	0.42uM	67.0% @ 1.0uM		
B-0681	1.96uM	17.0% @ 1.0uM		
B-0682	0.78uM	39.0% @ 1.0uM		
B-0683	13.0uM	32.0% @ 1.0uM		
B-0684	0.54uM	68.0% @ 1.0uM		
B-0685	15.4uM	33.0% @ 1.0uM		
B-0686	0.42uM	59.0% @ 1.0uM		
B-0687	10.1uM	15.0% @ 1.0uM		
B-0688	0.86uM	55.0% @ 1.0uM		
B-0689	14.8uM	27.0% @ 1.0uM		
B-0690	27.1uM	36.0% @ 1.0uM		
B-0691	0.18uM	48.0% @ 1.0uM		
B-0692	0.38uM	29.0% @ 1.0uM		
B-0693	0.39uM	28.0% @ 1.0uM		
B-0694	0.62uM	21.0% @ 1.0uM		
B-0695	0.23uM	32.0% @ 1.0uM		
B-0696	0.085uM	35.0% @ 1.0uM		

Пример №	IC <sub>50</sub> альфа киназы p38, нМ либо % угнетения и концентрации (нМ)	IC <sub>50</sub> клеток линии U937, нМ либо % угнетения и концентрации (нМ)	Модель испытания на мышах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытания на крысах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-0697	0.45uM	44.0% @ 1.0uM		
B-0698	2.33uM	43.0% @ 1.0uM		
B-0699	0.34uM	31.0% @ 1.0uM		
B-0700	0.24uM	56.0% @ 1.0uM		
B-0701	0.39uM	45.0% @ 1.0uM		
B-0702	0.036uM	39.0% @ 1.0uM		
B-0703	0.12uM	39.0% @ 1.0uM		
B-0704	2.19uM	29.0% @ 1.0uM		
B-0705	0.44uM	21.0% @ 1.0uM		
B-0706	0.44uM	32.0% @ 1.0uM		
B-0707	1.7uM			
B-0708	2.1uM			
B-0709	0.84uM			
B-0710	1.89uM			
B-0711	1.8uM			
B-0712	2.8uM			
B-0713	4.3uM			
B-0714	3.7uM			
B-0715	3.2uM			
B-0716	4.8uM			
B-0717	4.3uM			
B-0718	1.4uM			
B-0719	3.4uM			
B-0720	1.3uM			
B-0721	3.8uM			
B-0722	0.07uM	>1.0uM		
B-0723	0.47uM			
B-0724	0.06uM	17.0% @ 1.0uM		
B-0725	9.7uM			
B-0726	1.4uM			
B-0727	0.51uM			
B-0728	20.0uM			
B-0729	0.87uM			
B-0730	0.25uM	11.0% @ 1.0uM		
B-0731	0.67uM	>1.0uM		
B-0732	14.0uM			
B-0733	32.0uM			
B-0734	0.92uM			
B-0735	1.0uM			
B-0736	26.0uM			
B-0737	2.6uM			
B-0738	2.7uM			
B-0739	4.1uM			
B-0740	4.4uM			
B-0741	26.0uM			
B-0742	2.2uM			
B-0743	1.2uM			
B-0744	23.0uM			
B-0745	6.0uM			

Пример №	IC <sub>50</sub> альфа киназы p38, нМ либо % угнетения и концентрации (нМ)	IC <sub>50</sub> клеток линии U937, нМ либо % угнетения и концентрации (нМ)	Модель испытания на мышах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытания на крысах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-0746	0.01uM	22.0% @ 1.0uM		
B-0747	1.1uM			
B-0748	1.2uM			
B-0749	4.4uM			
B-0750	0.92uM			
B-0751	1.6uM			
B-0752	0.33uM			
B-0753	0.37uM			
B-0754	0.55uM			
B-0755	2.3uM			
B-0756	0.94uM			
B-0757	0.54uM	16.0% @ 1.0uM		
B-0758	1.5uM			
B-0759	0.3uM			
B-0760	0.01uM	13.0% @ 1.0uM		
B-0761	<0.1uM			
B-0762	0.13uM	5.0% @ 1.0uM		
B-0763	0.015uM	17.0% @ 1.0uM		
B-0764	0.67uM	26.0% @ 1.0uM		
B-0765	0.3uM	29.0% @ 1.0uM		
B-0766	0.95uM			
B-0767	0.08uM			
B-0768	1.4uM			
B-0769	12.7uM			
B-0770	2.3uM			
B-0771	0.5uM			
B-0772	0.8uM			
B-0773	14.0uM			
B-0774	1.5uM			
B-0775	0.6uM	>1.0uM		
B-0776	0.9uM	>1.0uM		
B-0777	21.0uM			
B-0778	51.0uM			
B-0779	0.5uM			
B-0780	1.1uM			
B-0781	48.0uM			
B-0782	22.0uM			
B-0783	8.0uM			
B-0784	7.0uM			
B-0785	23.0uM			
B-0786	24.0uM			
B-0787	1.5uM			
B-0788	1.2uM			
B-0789	33.0uM			
B-0790	1.0uM	4.0% @ 1.0uM		
B-0791	0.3uM	>1.0uM		
B-0792	1.1uM			
B-0793	0.3uM			
B-0794	2.9uM	2.0% @ 1.0uM		

Пример №	IC <sub>50</sub> альфа киназы p38, нМ либо % угнетения и концентрации (нМ)	IC <sub>50</sub> клеток линии U937, нМ либо % угнетения и концентрации (нМ)	Модель испытания на мышах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытания на крысах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-0795	1.9uM	11.0% @ 1.0uM		
B-0796	1.4uM			
B-0797	1.04uM			
B-0798	1.73uM			
B-0799	-	>1.0uM		
B-0800	1.01uM	>1.0uM		
B-0801	0.67uM	>1.0uM		
B-0802	-	>1.0uM		
B-0803	0.057uM	53.0% @ 1.0uM		
B-0804	0.2uM	32.0% @ 1.0uM		
B-0805	0.7uM	>1.0uM		
B-0806	3.28uM	>1.0uM		
B-0807	10.8uM	>1.0uM		
B-0808	3.09uM	>1.0uM		
B-0809	1.22uM	7.0% @ 1.0uM		
B-0810	1.11uM	>1.0uM		
B-0811	2.79uM	2.0% @ 1.0uM		
B-0812	2.12uM	>1.0uM		
B-0813	3.02uM	>1.0uM		
B-0814	-	>1.0uM		
B-0815	2.11uM	>1.0uM		
B-0816	3.46uM	>1.0uM		
B-0817	3.07uM	33.0% @ 1.0uM		
B-0818	4.97uM	>1.0uM		
B-0819	1.08uM	>1.0uM		
B-0820	1.64uM	3.0% @ 1.0uM		
B-0821	1.44uM	-		
B-0822	1.33uM	-		
B-0823	2.39uM	>1.0uM		
B-0824	3.41uM	-		
B-0825	-	-		
B-0826	1.74uM	-		
B-0827	15.6uM	-		
B-0828	7.9uM	-		
B-0829	0.81uM	65.0% @ 1.0uM		
B-0830	0.54uM	34.0% @ 1.0uM		
B-0831	0.9uM	>1.0uM		
B-0832	1.49uM	-		
B-0833	0.95uM	23.0% @ 1.0uM		
B-0834	1.25uM	-		
B-0835	-	-		
B-0836	1.24uM	-		
B-0837	1.96uM	>1.0uM		
B-0838	3.1uM	-		
B-0839	4.3uM	-		
B-0840	0.63uM	47.0% @ 1.0uM		
B-0841	0.32uM	36.0% @ 1.0uM		
B-0842	0.74uM	63.0% @ 1.0uM		
B-0843	0.81uM	>1.0uM		

Пример №	IC <sub>50</sub> альфа киназа р38, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	IC <sub>50</sub> клеток лейкоц U937, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	Модель испытаний на мышах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытаний на крысах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-0844	0.4uM	25.0% @ 1.0uM		
B-0845	1.7uM	-		
B-0846	1.8uM	-		
B-0847	0.7uM	21.0% @ 1.0uM		
B-0848	1.5uM	-		
B-0849	1.2uM	-		
B-0850	1.81uM	-		
B-0851	0.91uM	39.0% @ 1.0uM		
B-0852	1.02uM	-		
B-0853	-	38.0% @ 1.0uM		
B-0854	-	25.0% @ 1.0uM		
B-0855	-	8.0% @ 1.0uM		
B-0856	-	38.0% @ 1.0uM		
B-0857	6.25uM	-		
B-0858	2.1uM	48.0% @ 1.0uM		
B-0859	39.5uM	-		
B-0860	38.1uM	-		
B-0861	1.32uM	12.0% @ 1.0uM		
B-0862	2.16uM	4.0% @ 1.0uM		
B-0863	0.91uM	25.0% @ 1.0uM		
B-0864	0.39uM	40.0% @ 1.0uM		
B-0865	0.68uM	46.0% @ 1.0uM		
B-0866	1.38uM	28.0% @ 1.0uM		
B-0867	0.62uM	>1.0uM		
B-0868	3.28uM	8.0% @ 1.0uM		
B-0869	4.18uM	>1.0uM		
B-0870	3.13uM	>1.0uM		
B-0871	1.9uM	>1.0uM		
B-0872	3.13uM	3.0% @ 1.0uM		
B-0873	6.92uM	>1.0uM		
B-0874	1.02uM	>1.0uM		
B-0875	2.13uM	8% @ 1.0uM		
B-0876	0.88uM	>1.0uM		
B-0877	1.17uM	13.0% @ 1.0uM		
B-0878	0.65uM	19.0% @ 1.0uM		
B-0879	0.87uM	1.0% @ 1.0uM		
B-0880	0.15uM	40.0% @ 1.0uM		
B-0881	1.38uM	>1.0uM		
B-0882	1.48uM	9% @ 1.0uM		
B-0883	1.09uM	>1.0uM		
B-0884	1.89uM	-		
B-0885				
B-0886				
B-0887				
B-0888				
B-0889				
B-0890				
B-0891				
B-0892				

Пример №	IC <sub>50</sub> альфа киназа р38, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	IC <sub>50</sub> клеток лейкоц U937, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	Модель испытаний на мышах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытаний на крысах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-0942	82.0% @ 1.0uM	2.0% @ 1.0uM		
B-0943	63.0% @ 10.0uM	24.0% @ 1.0uM		
B-0944	45.0% @ 1.0uM	27.0% @ 1.0uM		
B-0945	96.0% @ 1.0uM	0.53uM		
B-0946	78.0% @ 1.0uM	31.0% @ 1.0uM		
B-0947	69.0% @ 1.0uM	34.0% @ 1.0uM		
B-0948	68.0% @ 1.0uM	1.81uM		
B-0949	90.0% @ 1.0uM	17.0% @ 1.0uM		
B-0950	81.0% @ 1.0uM	0.58uM		
B-0951	82.0% @ 1.0uM	20.0% @ 1.0uM		
B-0952	44.0% @ 1.0uM	21.0% @ 1.0uM		
B-0953	63.0% @ 1.0uM	25.0% @ 1.0uM		
B-0954	62.0% @ 1.0uM	0.52uM		
B-0955	49.0% @ 1.0uM	0.54uM		
B-0956	56.0% @ 1.0uM	1.33uM		
B-0957	79.0% @ 1.0uM	22.0% @ 1.0uM		
B-0958	74.0% @ 1.0uM	0.38uM		
B-0959	83.0% @ 1.0uM	39.0% @ 1.0uM		
B-0960	48.0% @ 1.0uM	4.0% @ 1.0uM		
B-0961	79.0% @ 1.0uM	23.0% @ 1.0uM		
B-0962	85.0% @ 1.0uM	2.71uM		
B-0963	76.0% @ 1.0uM	39.0% @ 1.0uM		
B-0964	94.0% @ 1.0uM	5.0uM		
B-0965	74.0% @ 1.0uM	1.1uM		
B-0966	50.0% @ 1.0uM	5.0% @ 1.0uM		
B-0967	80.0% @ 1.0uM	29.0% @ 1.0uM		
B-0968	35.0% @ 1.0uM	26.0% @ 1.0uM		
B-0969	63.0% @ 1.0uM	35.0% @ 1.0uM		
B-0970	76.0% @ 10.0uM	0.88uM		
B-0971	61.0% @ 1.0uM	39.0% @ 1.0uM		
B-0972	85.0% @ 1.0uM	2.0% @ 1.0uM		
B-0973	66.0% @ 10.0uM	48.0% @ 1.0uM		
B-0974	57.0% @ 1.0uM	47.0% @ 1.0uM		
B-0975	82.0% @ 1.0uM	32.0% @ 1.0uM		
B-0976	79.0% @ 1.0uM	36.0% @ 1.0uM		
B-0977	60.0% @ 1.0uM	28.0% @ 1.0uM		
B-0978	59.0% @ 1.0uM	36.0% @ 1.0uM		
B-0979	58.0% @ 10.0uM	23.0% @ 1.0uM		
B-0980	68.0% @ 1.0uM	31.0% @ 1.0uM		
B-0981	62.0% @ 1.0uM	57.0% @ 1.0uM		
B-0982	65.0% @ 1.0uM	23.0% @ 1.0uM		
B-0983	75.0% @ 1.0uM	0.8uM		
B-0984	60.0% @ 1.0uM	51.0% @ 1.0uM		
B-0985	85.0% @ 1.0uM	0.75uM		
B-0986	70.0% @ 1.0uM	71.0% @ 1.0uM		
B-0987	78.0% @ 1.0uM	79.0% @ 1.0uM		
B-0988	72.0% @ 1.0uM	65.0% @ 1.0uM		
B-0989	85.0% @ 1.0uM	0.85uM		
B-0990	-	28.0% @ 1.0uM		

Пример №	IC <sub>50</sub> альфа киназа р38, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	IC <sub>50</sub> клеток лейкоц U937, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	Модель испытаний на мышах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытаний на крысах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-0993				
B-0994				
B-0995				
B-0996				
B-0997				
B-0998				
B-0999				
B-1000				
B-1001				
B-1002				
B-1003				
B-1004				
B-1005				
B-1006				
B-1007				
B-1008				
B-1009				
B-1010				
B-1011				
B-1012				
B-1013				
B-1014				
B-1015				
B-1016				
B-1017				
B-1018				
B-1019				
B-1020				
B-1021				
B-1022				
B-1023				
B-1024				
B-1025				
B-1026				
B-1027				
B-1028				
B-1029				
B-1030				
B-1031				
B-1032				
B-1033				
B-1034				
B-1035				
B-1036				
B-1037				
B-1038				
B-1039				
B-0933	47.0% @ 1.0uM	37.0% @ 1.0uM		
B-0934	67.0% @ 1.0uM	36.0% @ 1.0uM		
B-0935	69.0% @ 1.0uM	84.0% @ 1.0uM		
B-0936	69.0% @ 1.0uM	>1.0uM		
B-0937	64.0% @ 1.0uM	1.74uM		
B-0938	51.0% @ 1.0uM	29.0% @ 1.0uM		
B-0939	78.0% @ 1.0uM	14.0% @ 1.0uM		
B-0940	58.0% @ 1.0uM	22.0% @ 1.0uM		
B-0941	81.0% @ 1.0uM	25.0% @ 1.0uM		

Пример №	IC <sub>50</sub> альфа киназа р38, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	IC <sub>50</sub> клеток лейкоц U937, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	Модель испытаний на мышах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытаний на крысах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-0991	58.0% @ 1.0uM	33.0% @ 1.0uM		
B-0992	77.0% @ 1.0uM	45.0% @ 1.0uM		
B-0993	57.0% @ 1.0uM	73.0% @ 1.0uM		
B-0994	55.0% @ 1.0uM	43.0% @ 1.0uM		
B-0995	53.0% @ 1.0uM	14.0% @ 1.0uM		
B-0996	54.0% @ 1.0uM	27.0% @ 1.0uM		
B-0997	69.0% @ 1.0uM	22.0% @ 1.0uM		
B-0998	67.0% @ 1.0uM	26.0% @ 1.0uM		
B-0999	61.0% @ 1.0uM	24.0% @ 1.0uM		
B-1000	55.0% @ 1.0uM	42.0% @ 1.0uM		
B-1001	63.0% @ 1.0uM	31.0% @ 1.0uM		
B-1002	70.0% @ 1.0uM	41.0% @ 1.0uM		
B-1003	74.0% @ 1.0uM	29.0% @ 1.0uM		
B-1004	79.0% @ 1.0uM	45.0% @ 1.0uM		
B-1005	59.0% @ 1.0uM	23.0% @ 1.0uM		
B-1006	69.0% @ 1.0uM	38.0% @ 1.0uM		
B-1007	52.0% @ 1.0uM	34.0% @ 1.0uM		
B-1008	54.0% @ 1.0uM	23.0% @ 1.0uM		
B-1009	80.0% @ 1.0uM	65.0% @ 1.0uM		
B-1010	75.0% @ 1.0uM	1.0uM		
B-1011	72.0% @ 21.0uM	17.0% @ 1.0uM		
B-1012	-	20.0% @ 1.0uM		
B-1013	85.0% @ 1.0uM	7.0% @ 1.0uM		
B-1014	88.0% @ 1.0uM	20.0% @ 1.0uM		
B-1015	77.0% @ 1.0uM	34.0% @ 1.0uM		
B-1016	58.0% @ 1.0uM	10.0% @ 1.0uM		
B-1017	66.0% @ 1.0uM	58.0% @ 1.0uM		
B-1018	88.0% @ 1.0uM	34.0% @ 1.0uM		
B-1019	82.0% @ 1.0uM	66.0% @ 1.0uM		
B-1020	67.0% @ 1.0uM	36.0% @ 1.0uM		
B-1021	82.0% @ 1.0uM	35.0% @ 1.0uM		
B-1022	84.0% @ 1.0uM	53.0% @ 1.0uM		
B-1023	83.0% @ 1.0uM	70.0% @ 1.0uM		
B-1024	86.0% @ 1.0uM	57.0% @ 1.0uM		
B-1025	61.0% @ 1.0uM	23.0% @ 1.0uM		
B-1026	87.0% @ 1.0uM	83.0% @ 1.0uM		
B-1027	58.0% @ 1.0uM	18.0% @ 1.0uM		
B-1028	70.0% @ 1.0uM	17.0% @ 1.0uM		
B-1029	69.0% @ 1.0uM	54.0% @ 1.0uM		
B-1030	76.0% @ 1.0uM	60.0% @ 1.0uM		
B-1031	69.0% @ 1.0uM	42.0% @ 1.0uM		
B-1032	76.0% @ 1.0uM	37.0% @ 1.0uM		
B-1033	86.0% @ 1.0uM	34.0% @ 1.0uM		
B-1034	66.0% @ 1.0uM	39.0% @ 1.0uM		
B-1035	75.0% @ 1.0uM	62.0% @ 1.0uM		
B-1036	88.0% @ 1.0uM	68.0% @ 1.0uM		
B-1037	-	41.0% @ 1.0uM		
B-1038	57.0% @ 1.0uM	0.57uM		
B-1039	-	1.33uM		

Пример №	IC <sub>50</sub> алфа конказы р38, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	IC <sub>50</sub> клеток линии U937, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	Модель испытания на мышах с использованием липополисахарида, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введения дозы	Модель испытания на крысах с использованием липополисахарида, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введения дозы
B-1040	72.0% @ 1.0uM	0.38uM		
B-1041	70.0% @ 1.0uM	73.0% @ 1.0uM		
B-1042	79.0% @ 1.0uM	12.0% @ 1.0uM		
B-1043	84.0% @ 1.0uM	53.0% @ 1.0uM		
B-1044	94.0% @ 1.0uM	0.83uM		
B-1045	78.0% @ 1.0uM	25.0% @ 1.0uM		
B-1046	72.0% @ 1.0uM	66.0% @ 1.0uM		
B-1047	72.0% @ 1.0uM	58.0% @ 1.0uM		
B-1048	67.0% @ 1.0uM	19.0% @ 1.0uM		
B-1049	67.0% @ 1.0uM	65.0% @ 1.0uM		
B-1050	-	0.54uM		
B-1051	68.0% @ 1.0uM	41% @ 1.0uM		
B-1052	69.0% @ 1.0uM	66% @ 1.0uM		
B-1053	78.0% @ 1.0uM	0.4uM		
B-1054	79.0% @ 1.0uM	55.0% @ 1.0uM		
B-1055	89.0% @ 1.0uM	63.0% @ 1.0uM		
B-1056	89.0% @ 1.0uM	0.78uM		
B-1057	85.0% @ 1.0uM	0.72uM		
B-1058	0.60uM	43.0% @ 1.0uM		
B-1059	0.18uM	34.0% @ 1.0uM		
B-1060	0.11uM	32.0% @ 1.0uM		
B-1061	0.03uM	19.0% @ 1.0uM		
B-1062	<0.1uM	26.0% @ 1.0uM		
B-1063	0.16uM	44.0% @ 1.0uM		
B-1064	0.39uM	50.0% @ 1.0uM		
B-1065	0.56uM	40.0% @ 1.0uM		
B-1066	<0.1uM	39.0% @ 1.0uM		
B-1067	1.6uM	32.0% @ 1.0uM		
B-1068	0.48uM	24.0% @ 1.0uM		
B-1069	0.22uM	27.0% @ 1.0uM		
B-1070	<0.1uM	44.0% @ 1.0uM		
B-1071	<0.1uM	48.0% @ 1.0uM		
B-1072	0.38uM	28.0% @ 1.0uM		
B-1073	<0.1uM	21.0% @ 1.0uM		
B-1074	0.23uM	33.0% @ 1.0uM		
B-1075	0.03uM	29.0% @ 1.0uM		
B-1076	0.08uM	51.0% @ 1.0uM		
B-1077	<0.1uM	38.0% @ 1.0uM		
B-1078	0.26uM	48.0% @ 1.0uM		
B-1079	<0.1uM	40.0% @ 1.0uM		
B-1080	0.19uM	26.0% @ 1.0uM		
B-1081	<0.1uM	37.0% @ 1.0uM		
B-1082	<0.1uM	64.0% @ 1.0uM		
B-1083	<0.1uM	23.0% @ 1.0uM		
B-1084	0.43uM	29.0% @ 1.0uM		
B-1085	<0.1uM	29.0% @ 1.0uM		
B-1086	<0.1uM	42.0% @ 1.0uM		
B-1087	0.05uM	22.0% @ 1.0uM		
B-1088	0.73uM	49.0% @ 1.0uM		

Пример №	IC <sub>50</sub> алфа конказы р38, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	IC <sub>50</sub> клеток линии U937, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	Модель испытания на мышах с использованием липополисахарида, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введения дозы	Модель испытания на крысах с использованием липополисахарида, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введения дозы
B-1089	<0.1uM	39.0% @ 1.0uM		
B-1090	<0.1uM	90.0% @ 1.0uM		
B-1091	<0.1uM	73.0% @ 1.0uM		
B-1092	0.27uM	85.0% @ 1.0uM		
B-1093	0.33uM	36.0% @ 1.0uM		
B-1094	0.013uM	69.0% @ 1.0uM		
B-1095	<0.1uM	70.0% @ 1.0uM		
B-1096	<0.1uM	32.0% @ 1.0uM		
B-1097	<0.1uM	44.0% @ 1.07uM		
B-1098	<0.1uM	82.0% @ 1.0uM		
B-1099	0.06uM	74.0% @ 1.0uM		
B-1100	0.23uM	56.0% @ 1.0uM		
B-1101	0.026uM	82.0% @ 1.0uM		
B-1102	0.035uM	83.0% @ 1.0uM		
B-1103	0.094uM	90.0% @ 1.0uM		
B-1104	0.12uM	89.0% @ 1.0uM		
B-1105	<0.1uM	84.0% @ 1.0uM		
B-1106	<0.1uM	86.0% @ 1.0uM		
B-1107	0.057uM	84.0% @ 1.0uM		
B-1108	0.22uM	81.0% @ 1.0uM		
B-1109	0.054uM	80.0% @ 1.0uM		
B-1110	0.47uM	64.0% @ 1.0uM		
B-1111	0.19uM	64.0% @ 1.0uM		
B-1112	0.58uM	43.0% @ 1.0uM		
B-1113	<0.1uM	72.0% @ 1.0uM		
B-1114	0.069uM	51.0% @ 1.0uM		
B-1115	0.024uM	89.0% @ 1.0uM		
B-1116	0.41uM	81.0% @ 1.0uM		
B-1117	0.13uM	73.0% @ 1.0uM		
B-1118	0.33uM	91.0% @ 1.0uM		
B-1119	0.35uM	80.0% @ 1.0uM		
B-1120	0.47uM	9.0% @ 1.0uM		
B-1121	3.58uM	29.0% @ 1.0uM		
B-1122	1.84uM	32.0% @ 1.0uM		
B-1123	2.93uM	27.0% @ 1.0uM		
B-1124	1.49uM	52.0% @ 1.0uM		
B-1125	0.56uM	41.0% @ 1.0uM		
B-1126	1.5uM	>1.0uM		
B-1127	0.71uM	7.0% @ 1.0uM		
B-1128	2.56uM	26.0% @ 1.0uM		
B-1129	1.07uM	46.0% @ 1.0uM		
B-1130	0.5uM	29.0% @ 1.0uM		
B-1131	0.076uM	34.0% @ 1.0uM		
B-1132	0.72uM	11.0% @ 1.0uM		
B-1133	0.38uM	33.0% @ 1.0uM		
B-1134	1.71uM	33.0% @ 1.0uM		
B-1135	0.23uM	38.0% @ 1.0uM		
B-1136	1.17uM	40.0% @ 1.0uM		
B-1137	0.038uM	35.0% @ 1.0uM		

Пример №	IC <sub>50</sub> алфа конказы р38, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	IC <sub>50</sub> клеток линии U937, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	Модель испытания на мышах с использованием липополисахарида, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введения дозы	Модель испытания на крысах с использованием липополисахарида, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введения дозы
B-1138	1.62uM	>1.0uM		
B-1139	0.041uM	29.0% @ 1.0uM		
B-1140	1.68uM	39.0% @ 1.0uM		
B-1141	2.47uM	32.0% @ 1.0uM		
B-1142	0.11uM	37.0% @ 1.0uM		
B-1143	0.17uM	40.0% @ 1.0uM		
B-1144	0.44uM	72.0% @ 1.0uM		
B-1145	1.07uM	71.0% @ 1.0uM		
B-1146	0.47uM	61.0% @ 1.0uM		
B-1147	0.096uM	53.0% @ 1.0uM		
B-1148	0.43uM	61.0% @ 1.0uM		
B-1149	1.55uM	48.0% @ 1.0uM		
B-1150	0.47uM	75.0% @ 1.0uM		
B-1151	0.32uM	72.0% @ 1.0uM		
B-1152	0.73uM	53.0% @ 1.0uM		
B-1153	2.22uM	52.0% @ 1.0uM		
B-1154	0.085uM	46.0% @ 1.0uM		
B-1155	3.22uM	30.0% @ 1.0uM		
B-1156	0.27uM	78.0% @ 1.0uM		
B-1157	0.26uM	66.0% @ 1.0uM		
B-1158	74% @ 1.0uM	0.88uM	53% @ 30mpk @ -6h	
B-1159	6.0% @ 1.0uM	1.03uM	60% @ 30mpk @ -6h	
B-1160	79.0% @ 1.0uM	0.38uM		
B-1161	84.0% @ 21.0uM	0.93uM	40% @ 30mpk @ -6h	45% @ 3mpk @ -4h
B-1162	79.0% @ 1.0uM	0.59uM	40% @ 30mpk @ -6h	
B-1163	74.0% @ 1.0uM	0.37uM		
B-1164	-	0.35uM		
B-1165	66.0% @ 1.0uM	0.99uM		
B-1166	77.0% @ 1.0uM	0.39uM	50% @ 30mpk @ -6h	50% @ 3mpk @ -4h
B-1167	70.0% @ 1.0uM	1.06uM		
B-1168	66.0% @ 1.0uM	0.63uM		
B-1169	80.0% @ 1.0uM	0.11uM		
B-1170	82.0% @ 1.0uM	0.57uM		
B-1171	78.0% @ 1.0uM	0.23uM		
B-1172	68.0% @ 1.0uM	1.96uM		
B-1173	65.0% @ 1.0uM	62% @ 1.0uM		
B-1174	80.0% @ 1.0uM	0.96uM		
B-1175	72.0% @ 1.0uM	1.83uM		
B-1176	67.0% @ 1.0uM	67.0% @ 1.0uM		
B-1177	70.0% @ 1.0uM	1.18uM		
B-1178	92.0% @ 1.0uM	1.81uM		
B-1179	86.0% @ 1.0uM	0.41uM		
B-1180	78.0% @ 1.0uM	0.63uM		
B-1181	79.0% @ 1.0uM	66% @ 1.0uM		
B-1182	72.0% @ 1.0uM	0.65uM		
B-1183	77.0% @ 1.0uM	0.2uM		
B-1184	69.0% @ 1.0uM	0.63uM		
B-1185	71.0% @ 1.0uM	0.79uM		
B-1186	63.0% @ 1.0uM	60% @ 1.0uM		

Пример №	IC <sub>50</sub> алфа конказы р38, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	IC <sub>50</sub> клеток линии U937, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	Модель испытания на мышах с использованием липополисахарида, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введения дозы	Модель испытания на крысах с использованием липополисахарида, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введения дозы
B-1187	76.0% @ 1.0uM	1.89uM		
B-1188	-	36.0% @ 1.0uM		
B-1189	68.0% @ 1.0uM	0.83uM		
B-1190	78.0% @ 1.0uM	62.0% @ 1.0uM		
B-1191	74.0% @ 1.0uM	57.0% @ 1.0uM		
B-1192	84.0% @ 1.0uM	0.47uM		
B-1193	69.0% @ 1.0uM	65.0% @ 1.0uM		
B-1194	87.0% @ 1.0uM	0.58uM		
B-1195	52.0% @ 1.0uM	60.0% @ 1.0uM		
B-1196	74.0% @ 1.0uM	68.0% @ 1.0uM		
B-1197	77.0% @ 1.0uM	45.0% @ 1.0uM		
B-1198	82.0% @ 1.0uM	0.46uM		
B-1199	87.0% @ 1.0uM	49.0% @ 1.0uM		
B-1200	95.0% @ 1.0uM	0.64uM		
B-1201	84.0% @ 1.0uM	0.51uM		
B-1202	71.0% @ 1.0uM	58.0% @ 1.0uM		
B-1203	84.0% @ 1.0uM	58.0% @ 1.0uM		
B-1204	68.0% @ 1.0uM	59.0% @ 1.0uM		
B-1205	74.0% @ 1.0uM	46.0% @ 1.0uM		
B-1206	81.0% @ 1.0uM	0.34uM		
B-1207	80.0% @ 1.0uM	58.0% @ 1.0uM		
B-1208	82.0% @ 1.0uM	51.0% @ 1.0uM		
B-1209	86.0% @ 1.0uM	55.0% @ 1.0uM		
B-1210	82.0% @ 1.0uM	57.0% @ 1.0uM		
B-1211	88.0% @ 1.0uM	59.0% @ 1.0uM		
B-1212	90.0% @ 1.0uM	57.0% @ 1.0uM		
B-1213	84.0% @ 1.0uM	0.62uM		
B-1214	76.0% @ 1.0uM	58.0% @ 1.0uM		
B-1215	86.0% @ 1.0uM	0.23uM		
B-1216	86.0% @ 1.0uM	0.18uM		
B-1217	87.0% @ 1.0uM	0.46uM		
B-1218	88.0% @ 1.0uM	76.0% @ 1.0uM		
B-1219	85.0% @ 1.0uM	37.0% @ 1.0uM		
B-1220	81.0% @ 1.0uM	53.0% @ 1.0uM		
B-1221	82.0% @ 1.0uM	44.0% @ 1.0uM		
B-1222	65.0% @ 1.0uM	9.0% @ 1.0uM		
B-1223	80.0% @ 1.0uM	61.0% @ 1.0uM		
B-1224	82.0% @ 1.0uM	74.0% @ 1.0uM		
B-1225	89.0% @ 1.0uM	73.0% @ 1.0uM		
B-1226	89.0% @ 1.0uM	0.18uM		
B-1227	83.0% @ 1.0uM	0.22uM		
B-1228	90.0% @ 1.0uM	0.72uM		
B-1229	87.0% @ 1.0uM	0.68uM		
B-1230	90.0% @ 1.0uM	0.25uM		
B-1231	84.0% @ 1.0uM	0.56uM		
B-1232	81.0% @ 1.0uM	54.0% @ 1.0uM		
B-1233	85.0% @ 1.0uM	0.26uM		
B-1234	89.0% @ 1.0uM	0.49uM		
B-1235	0.04uM	76.0% @ 1.0uM		

Пример №	IC <sub>50</sub> альфа юназы р38, мкМ либо % утешения и концентрации (мкМ)	IC <sub>50</sub> клеток липок U937, мкМ либо % утешения и концентрации (мкМ)	Модель испытания на крысах с использованием липополисахаридов, % утешения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытания на крысах с использованием липополисахаридов, % утешения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-1236	0.1uM	53.0% @ 1.0uM		
B-1237	0.22uM	39.0% @ 1.0uM		
B-1238	0.14uM	16.0% @ 1.0uM		
B-1239	<0.1uM	38.0% @ 1.0uM		
B-1240	<0.1uM	59.0% @ 1.0uM		
B-1241	0.04uM	81.0% @ 1.0uM		
B-1242	0.08uM	83.0% @ 1.0uM		
B-1243	0.04uM	47.0% @ 1.0uM		
B-1244	0.26uM	44.0% @ 1.0uM		
B-1245	0.49uM	42.0% @ 1.0uM		
B-1246	0.27uM	40.0% @ 1.0uM		
B-1247	<0.1uM	58.0% @ 1.0uM		
B-1248	<0.1uM	66.0% @ 1.0uM		
B-1249	0.24uM	60.0% @ 1.0uM		
B-1250	0.14uM	18.0% @ 1.0uM		
B-1251	0.41uM	38.0% @ 1.0uM		
B-1252	0.17uM	46.0% @ 1.0uM		
B-1253	0.16uM	57.0% @ 1.0uM		
B-1254	0.16uM	68.0% @ 1.0uM		
B-1255	12.9uM	75.0% @ 1.0uM		
B-1256	0.12uM	41.0% @ 1.0uM		
B-1257	1.46uM	40.0% @ 1.0uM		
B-1258	0.07uM	56.0% @ 1.0uM		
B-1259	<0.1uM	> 0.48uM		
B-1260	0.11uM	48.0% @ 1.0uM		
B-1261	0.74uM	44.0% @ 1.0uM		
B-1262	<0.1uM	63.0% @ 1.0uM		
B-1263	1.06uM	57.0% @ 1.0uM		
B-1264	0.32uM	47.0% @ 1.0uM		
B-1265	0.43uM	51.0% @ 1.0uM		
B-1266	<0.1uM	58.0% @ 1.0uM		
B-1267	<0.1uM	73.0% @ 1.0uM		
B-1268	<0.1uM	79.0% @ 1.0uM		
B-1269	0.48uM	84.0% @ 1.0uM		
B-1270	0.47uM	83.0% @ 1.0uM		
B-1271	0.13uM	74.0% @ 1.0uM		
B-1272	0.014uM	38.0% @ 1.0uM		
B-1273	<0.1uM	39.0% @ 1.0uM		
B-1274	<0.1uM	41.0% @ 1.0uM		
B-1275	<0.1uM	60.0% @ 1.0uM		
B-1276	0.062uM	11.0% @ 1.0uM		
B-1277	<0.1uM	47.0% @ 1.0uM		
B-1278	0.12uM	85.0% @ 1.0uM		
B-1279	<0.1uM	79.0% @ 1.0uM		
B-1280	0.039uM	83.0% @ 1.0uM		
B-1281	<0.1uM	85.0% @ 1.0uM		
B-1282	<0.1uM	76.0% @ 1.0uM		
B-1283	<0.1uM	64.0% @ 1.0uM		
B-1284	<0.1uM	76.0% @ 1.0uM		

Пример №	IC <sub>50</sub> альфа юназы р38, мкМ либо % утешения и концентрации (мкМ)	IC <sub>50</sub> клеток липок U937, мкМ либо % утешения и концентрации (мкМ)	Модель испытания на крысах с использованием липополисахаридов, % утешения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытания на крысах с использованием липополисахаридов, % утешения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-1285	0.057uM	80.0% @ 1.0uM		
B-1286	0.15uM	78.0% @ 1.0uM		
B-1287	0.25uM	55.0% @ 1.0uM		
B-1288	0.15uM	74.0% @ 1.0uM		
B-1289	0.73uM	35.0% @ 1.0uM		
B-1290	0.28uM	75.0% @ 1.0uM		
B-1291	0.097uM	55.0% @ 1.0uM		
B-1292	0.01uM	74.0% @ 1.0uM		
B-1293	0.31uM	48.0% @ 1.0uM		
B-1294	0.013uM	54.0% @ 1.0uM		
B-1295	0.079uM	74.0% @ 1.0uM		
B-1296	0.038uM	48.0% @ 1.0uM		
B-1297	0.02uM	> 1.0uM		
B-1298	0.055uM	20.0% @ 1.0uM		
B-1299	0.091uM	> 1.0uM		
B-1300	0.071uM	18.0% @ 1.0uM		
B-1301	0.12uM	15.0% @ 1.0uM		
B-1302	0.023uM	11.0% @ 1.0uM		
B-1303	0.06uM	> 1.0uM		
B-1304	0.11uM	10.0% @ 1.0uM		
B-1305	0.64uM	9.0% @ 1.0uM		
B-1306	0.11uM	> 1.0uM		
B-1307	0.009uM	16.0% @ 1.0uM		
B-1308	<0.1uM	> 1.0uM		
B-1309	0.045uM	> 1.0uM		
B-1310	0.12uM	11.0% @ 1.0uM		
B-1311	0.05uM	57.0% @ 1.0uM		
B-1312	0.35uM	> 1.0uM		
B-1313	0.035uM	37.0% @ 1.0uM		
B-1314	0.045uM	24.0% @ 1.0uM		
B-1315	0.065uM	12.0% @ 1.0uM		
B-1316	0.026uM	36.0% @ 1.0uM		
B-1317	0.019uM	9.0% @ 1.0uM		
B-1318	<0.1uM	1.0% @ 1.0uM		
B-1319	0.24uM	> 1.0uM		
B-1320	0.047uM	43.0% @ 1.0uM		
B-1321	0.47uM	66.0% @ 1.0uM		
B-1322	0.12uM	87.0% @ 1.0uM		
B-1323	0.013uM	85.0% @ 1.0uM		
B-1324	0.16uM	83.0% @ 1.0uM		
B-1325	0.27uM	96.0% @ 1.0uM		
B-1326	0.092uM	84.0% @ 1.0uM		
B-1327	0.13uM	65.0% @ 1.0uM		
B-1328	0.032uM	86.0% @ 1.0uM		
B-1329	0.66uM	54.0% @ 1.0uM		
B-1330	0.053uM	85.0% @ 1.0uM		
B-1331	0.004uM	85.0% @ 1.0uM		
B-1332	0.007uM	81.0% @ 1.0uM		
B-1333	0.45uM	76.0% @ 1.0uM		

Пример №	IC <sub>50</sub> альфа юназы р38, мкМ либо % утешения и концентрации (мкМ)	IC <sub>50</sub> клеток липок U937, мкМ либо % утешения и концентрации (мкМ)	Модель испытания на крысах с использованием липополисахаридов, % утешения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытания на крысах с использованием липополисахаридов, % утешения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-1334	0.13uM	73.0% @ 1.0uM		
B-1335	0.097uM	63.0% @ 1.0uM		
B-1336	0.072uM	83.0% @ 1.0uM		
B-1337	0.4uM	90.0% @ 1.0uM		
B-1338	0.18uM	73.0% @ 1.0uM		
B-1339	0.12uM	67.0% @ 1.0uM		
B-1340	0.43uM	63.0% @ 1.0uM		
B-1341	0.42uM	52.0% @ 1.0uM		
B-1342	0.25uM	58.0% @ 1.0uM		
B-1343	0.065uM	83.0% @ 1.0uM		
B-1344	0.014uM	86.0% @ 1.0uM		
B-1345	0.27uM	73.0% @ 1.0uM		
B-1346	0.043uM	86.0% @ 1.0uM		
B-1347	0.021uM	84.0% @ 1.0uM		
B-1348	0.009uM	69.0% @ 1.0uM		
B-1349	0.037uM	86.0% @ 1.0uM		
B-1350	0.019uM	78.0% @ 1.0uM		
B-1351	0.068uM	76.0% @ 1.0uM		
B-1352	0.013uM	76.0% @ 1.0uM		
B-1353	0.062uM	80.0% @ 1.0uM		
B-1354	0.013uM	83.0% @ 1.0uM		
B-1355	0.07uM	75.0% @ 1.0uM		
B-1356	0.059uM	91.0% @ 1.0uM		
B-1357	0.16uM	84.0% @ 1.0uM		
B-1358	0.16uM	76.0% @ 1.0uM		
B-1359	0.005	84.0% @ 1.0uM		
B-1360	0.11	0.15uM		54% @ 3mpk @-4h
B-1361	0.03	0.29uM		
B-1362	0.003	0.29uM		
B-1363	0.009	0.28uM	51.0% @ 30mpk @-6h	53% @ 3mpk @-4h
B-1364	0.009	0.27uM	53.0% @ 30mpk @-6.0h	17% @ 3mpk @-4h
B-1365	0.17	88.0% @ 1.0uM		
B-1366	0.04	0.27uM		
B-1367	<0.1	0.22uM		
B-1368	0.031	0.33uM	44.0% @ 30mpk @-	
B-1369	<0.1	0.29uM		
B-1370	<0.1	0.77uM		
B-1371	0.06	83.0% @ 1.0uM		
B-1372	<0.1	0.41uM	48.0% @ 30mpk @-	
B-1373	0.016	0.17uM		
B-1374	<0.1	0.29uM		
B-1375	0.01	0.25uM		
B-1376	0.009	0.25uM	3.0% @ 30mpk @-6h	
B-1377	0.12	5.0uM		
B-1378	0.02	1.04uM		
B-1379	<0.1	0.092uM		
B-1380	<0.1	0.25uM		

Пример №	IC <sub>50</sub> альфа юназы р38, мкМ либо % утешения и концентрации (мкМ)	IC <sub>50</sub> клеток липок U937, мкМ либо % утешения и концентрации (мкМ)	Модель испытания на крысах с использованием липополисахаридов, % утешения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытания на крысах с использованием липополисахаридов, % утешения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-1381	0.055	0.73uM		
B-1382	<0.1	0.44uM		
B-1383	0.0012	0.15uM		
B-1384	0.57	0.37uM		
B-1385	<0.1	0.11uM		
B-1386	<0.1	0.25uM		
B-1387	<0.1	0.1uM		
B-1388	0.57	1.35uM		
B-1389	0.06	0.57uM		
B-1390	<0.1	71.0% @ 1.0uM		
B-1391	0.016uM	82.0% @ 1.0uM		
B-1392	0.059uM	82.0% @ 1.0uM		
B-1393	3.17uM	80.0% @ 1.0uM		
B-1394	0.32uM	78.0% @ 1.0uM		
B-1395	1.48	61.0% @ 1.0uM		
B-1396	1.55	73.0% @ 1.0uM		
B-1397	0.92	85.0% @ 1.0uM		
B-1398	0.67	83.0% @ 1.0uM		
B-1399	0.14	74.0% @ 1.0uM		
B-1400	0.024	83.0% @ 1.0uM		
B-1401	0.033	75.0% @ 1.0uM		
B-1402	0.12	76.0% @ 1.0uM		
B-1403	4.54	71% @ 1.0uM		
B-1404	0.6	70% @ 1.0uM		
B-1405	0.28	70% @ 1.0uM		
B-1406	1.39	56.0% @ 1.0uM		
B-1407	0.4	71.0% @ 1.0uM		
B-1408	0.27	69.0% @ 1.0uM		
B-1409	<0.1	72.0% @ 1.0uM		
B-1410	<0.1	69% @ 1.0uM		
B-1411	<0.1	81.0% @ 1.0uM		
B-1412	0.097	80.0% @ 1.0uM		
B-1413	0.016	78.0% @ 1.0uM		
B-1414	0.025	83.0% @ 1.0uM		
B-1415	1.41	79.0% @ 1.0uM		
B-1416	0.14	81.0% @ 1.0uM		
B-1417	0.069	69.0% @ 1.0uM		
B-1418	1.01	82.0% @ 1.0uM		
B-1419	0.3	84.0% @ 1.0uM		
B-1420	<0.1	82.0% @ 1.0uM		
B-1421	0.014	75.0% @ 1.0uM		
B-1422	0.58	68.0% @ 1.0uM		
B-1423	1.58	84.0% @ 1.0uM		
B-1424	0.86	76.0% @ 1.0uM		
B-1425	0.06	83.0% @ 1.0uM		
B-1426	0.19	80.0% @ 1.0uM		
B-1427	<0.1	84.0% @ 1.0uM		
B-1428	<0.1	86.0% @ 1.0uM		
B-1429	<0.1	87.0% @ 1.0uM		

Пример №	IC <sub>50</sub> альфа киназы р38, мкМ либо % угнетения (мкМ)	IC <sub>50</sub> клеточ линии U937, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	Модель испытаний на мышах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытаний на крысах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-1430	0.75uM	35.0% @ 1.0uM		
B-1431	0.35uM	58.0% @ 1.0uM		
B-1432	0.11uM	51.0% @ 1.0uM		
B-1433	0.25uM	21.0% @ 1.0uM		
B-1434	0.19uM	25.0% @ 1.0uM		
B-1435	1.8uM	45.0% @ 1.0uM		
B-1436	1.0uM	20.0% @ 1.0uM		
B-1437	0.3uM	23.0% @ 1.0uM		
B-1438	2.01uM	27.0% @ 1.0uM		
B-1439	1.7uM	17.0% @ 1.0uM		
B-1440	0.87uM	3.0% @ 1.0uM		
B-1441	1.95uM	66.0% @ 1.0uM		
B-1442	1.54uM	16.0% @ 1.0uM		
B-1443	0.014uM	83.0% @ 1.0uM		
B-1444	0.3uM	24.0% @ 1.0uM		
B-1445	0.43uM	27.0% @ 1.0uM		
B-1446	0.77uM	36.0% @ 1.0uM		
B-1447	0.5uM	34.0% @ 1.0uM		
B-1448	1.43uM	22.0% @ 1.0uM		
B-1449	1.61uM	50.0% @ 1.0uM		
B-1450	2.1uM	49.0% @ 1.0uM		
B-1451	2.80uM	50% @ 1.0uM		
B-1452	2.41uM	47.0% @ 1.0uM		
B-1453	2.53uM	49.0% @ 1.0uM		
B-1454	1.6uM	12.0% @ 1.0uM		
B-1455	1.21uM	8.0% @ 1.0uM		
B-1456	1.29uM	>1.0uM		
B-1457	0.43uM	43.0% @ 1.0uM		
B-1458	0.95uM	65.0% @ 1.0uM		
B-1459	0.67uM	46.0% @ 1.0uM		
B-1460	0.96uM	29.0% @ 1.0uM		
B-1461	0.4uM	39.0% @ 1.0uM		
B-1462	0.22uM	50.0% @ 1.0uM		
B-1463	2.34uM	25.0% @ 1.0uM		
B-1464	1.18uM	27.0% @ 1.0uM		
B-1465	3.23uM	31.0% @ 1.0uM		
B-1466	1.68uM	>1.0uM		
B-1467	1.22uM	1.0% @ 1.0uM		
B-1468	1.81uM	10.0% @ 1.0uM		
B-1469	0.37uM	14.0% @ 1.0uM		
B-1470	0.6uM	28.0% @ 1.0uM		
B-1471	0.85uM	25.0% @ 1.0uM		
B-1472	0.93uM	12.0% @ 1.0uM		
B-1473	1.24uM	14.0% @ 1.0uM		
B-1474	1.23uM	31.0% @ 1.0uM		
B-1475	2.1uM	24.0% @ 1.0uM		
B-1476	0.047uM	42.0% @ 1.0uM		
B-1477	2.5uM	34.0% @ 1.0uM		
B-1478				
B-1479				

Пример №	IC <sub>50</sub> альфа киназы р38, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	IC <sub>50</sub> клеточ линии U937, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	Модель испытаний на мышах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытаний на крысах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-2270	0.72uM	31% @ 10.0uM		
B-2271	0.93uM	36% @ 10.0uM		
B-2272	0.28uM	53.0% @ 10.0uM		
B-2273	1.92uM	39.0% @ 10.0uM		
B-2274	0.26uM	59.0% @ 10.0uM		
B-2275	2.16uM	53.0% @ 10.0uM		
B-2276	11.5uM	37.0% @ 10.0uM		
B-2277	14.9uM	44.0% @ 10.0uM		
B-2278	0.8uM	51.0% @ 10.0uM		
B-2279	0.32uM	36.0% @ 10.0uM		
B-2280	0.4uM	57.0% @ 10.0uM		
B-2281	0.81uM	60.0% @ 10.0uM		
B-2282	0.91uM	41.0% @ 10.0uM		
B-2283	0.04uM	53.0% @ 10.0uM		
B-2284	4.81uM	62.0% @ 10.0uM		
B-2285	2.29uM	49.0% @ 10.0uM		
B-2286	0.017uM	0.78uM	25% @ 30mpk @ -1h	
B-2287	2.56uM	61.0% @ 10.0uM		
B-2288	6.51uM	46.0% @ 10.0uM		
B-2289	3.0uM	30.0% @ 10.0uM		
B-2290	2.37uM	59.0% @ 10.0uM		
B-2291	0.019uM	41% @ 10.0uM		
B-2292	8.82uM	57.0% @ 10.0uM		
B-2293	2.11uM	56.0% @ 10.0uM		
B-2294	1.68uM	50.0% @ 10.0uM		
B-2295	1.79uM	56.0% @ 10.0uM		
B-2296	17.3uM	63.0% @ 10.0uM		
B-2297	3.59uM	57.0% @ 10.0uM		
B-2298	0.29uM	4.22uM		
B-2299	1.97uM	62.0% @ 10.0uM		
B-2300	0.07uM	43.0% @ 10.0uM		
B-2301	0.18uM	44.0% @ 10.0uM		
B-2302	1.0uM	58.0% @ 1.0uM		
B-2303	0.011uM	54.0% @ 10.0uM		
B-2304	1.41uM	50.0% @ 10.0uM		
B-2305	0.54uM	60.0% @ 10.0uM		
B-2306	5.88uM	39.0% @ 10.0uM		
B-2307	2.29uM	69.0% @ 10.0uM		
B-2308	0.86uM	56.0% @ 10.0uM		
B-2309	0.29uM	47.0% @ 10.0uM		

Пример №	IC <sub>50</sub> альфа киназы р38, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	IC <sub>50</sub> клеточ линии U937, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	Модель испытаний на мышах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытаний на крысах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-2310	0.12uM	1.2uM	50% @ 30mpk @ -6h	
B-2311	7.18uM	60% @ 10.0uM		
B-2312	2.93uM	43.0% @ 10.0uM		
B-2313	42.3uM	58.0% @ 10.0uM		
B-2314	11.0uM	66.0% @ 10.0uM		
B-2315	0.49uM	38.0% @ 10.0uM		
B-2316	0.46uM	58.0% @ 10.0uM		
B-2317	1.0uM	60.0% @ 10.0uM		
B-2318	73.0% @ 10.0uM	25.0% @ 10.0uM		
B-2319	75.0% @ 10.0uM	40.0% @ 10.0uM		
B-2320	44.0% @ 10.0uM	35.0% @ 10.0uM		
B-2321	69.0% @ 10.0uM	27.0% @ 10.0uM		
B-2322	76.0% @ 10.0uM	38.0% @ 10.0uM		
B-2323	69.0% @ 10.0uM	46.0% @ 10.0uM		
B-2324	58.0% @ 10.0uM	36.0% @ 10.0uM		
B-2325	60.0% @ 10.0uM	51.0% @ 10.0uM		
B-2326	76.0% @ 10.0uM	33.0% @ 10.0uM		
B-2327	76.0% @ 10.0uM	23.0% @ 10.0uM		
B-2328	65.0% @ 10.0uM	28.0% @ 10.0uM		
B-2329	72.0% @ 10.0uM	53.0% @ 10.0uM		
B-2330	81.0% @ 10.0uM	37.0% @ 10.0uM		
B-2331	74.0% @ 10.0uM	44.0% @ 10.0uM		
B-2332	70.0% @ 10.0uM	47.0% @ 10.0uM		
B-2333	58.0% @ 10.0uM	36.0% @ 10.0uM		
B-2334	81.0% @ 10.0uM	45.0% @ 10.0uM		
B-2335	82.0% @ 10.0uM	50.0% @ 10.0uM		
B-2336	48.0% @ 10.0uM	35.0% @ 10.0uM		
B-2337	46.0% @ 10.0uM	59.0% @ 10.0uM		
B-2338	73.0% @ 10.0uM	50.0% @ 10.0uM		
B-2339	84.0% @ 10.0uM	>10.0uM		
B-2340	35.0% @ 10.0uM	12.0% @ 10.0uM		
B-2341	75.0% @ 10.0uM	60.0% @ 10.0uM		
B-2342	83.0% @ 10.0uM	46.0% @ 10.0uM		
B-2343	43.0% @ 10.0uM	27.0% @ 10.0uM		
B-2344	71.0% @ 10.0uM	50.0% @ 10.0uM		
B-2345	64.0% @ 10.0uM	38.0% @ 10.0uM		
B-2346	45.0% @ 10.0uM	48.0% @ 10.0uM		
B-2347	49.0% @ 10.0uM	60.0% @ 10.0uM		
B-2348	76.0% @ 10.0uM	48.0% @ 10.0uM		
B-2349	75.0% @ 10.0uM	27.0% @ 10.0uM		

Пример №	IC <sub>50</sub> альфа киназы р38, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	IC <sub>50</sub> клеточ линии U937, мкМ либо % угнетения и концентрации (мкМ)	Модель испытаний на мышах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытаний на крысах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-2350	38.0% @ 10.0uM	56.0% @ 10.0uM		
B-2351	77.0% @ 10.0uM	1.0% @ 10.0uM		
B-2352	37.0% @ 10.0uM	19.0% @ 10.0uM		
B-2353	36.0% @ 10.0uM	33.0% @ 10.0uM		
B-2354	65.0% @ 10.0uM	25.0% @ 10.0uM		
B-2355	84.0% @ 10.0uM	50.0% @ 10.0uM		
B-2356	77.0% @ 10.0uM	45.0% @ 10.0uM		
B-2357	47.0% @ 10.0uM	41.0% @ 10.0uM		
B-2358	17.0% @ 10.0uM	52.0% @ 10.0uM		
B-2359	78.0% @ 10.0uM	35.0% @ 10.0uM		
B-2360	45.0% @ 10.0uM	>10.0uM		
B-2361	19.0% @ 10.0uM	46.0% @ 10.0uM		
B-2362	60% @ 100.0uM	39.0% @ 10.0uM		
B-2363	44.0% @ 10.0uM	1.0% @ 10.0uM		
B-2364	47.0% @ 10.0uM	4.0% @ 10.0uM		
B-2365	82.0% @ 10.0uM	43.0% @ 10.0uM		
B-2366	70.0% @ 10.0uM	59.0% @ 10.0uM		
B-2367	46.0% @ 10.0uM	40.0% @ 1.0uM		
B-2368	65.0% @ 10.0uM	55.0% @ 10.0uM		
B-2369	32.0% @ 10.0uM	>10.0uM		
B-2370	73% @ 100.0uM	20.0% @ 10.0uM		
B-2371	54.0% @ 10.0uM	36.0% @ 10.0uM		
B-2372	55.0% @ 100.0uM	>10.0uM		
B-2373	50.0% @ 100.0uM	6% @ 10.0uM		
B-2374	35.0% @ 10.0uM	20.0% @ 10.0uM		
B-2375	62.0% @ 100.0uM	>10.0uM		
B-2376	32.0% @ 10.0uM	17.0% @ 10.0uM		
B-2377	34.0% @ 10.0uM	17.0% @ 10.0uM		
B-2378	48.0% @ 10.0uM	61.0% @ 10.0uM		
B-2379	73.0% @ 100.0uM	45.0% @ 1.0uM		
B-2380	81% @ 100.0uM	53.0% @ 10.0uM		
B-2381	68% @ 100.0uM	2.0% @ 10.0uM		
B-2382	51.0% @ 10.0uM	24.0% @ 10.0uM		
B-2383	63.0% @ 10.0uM	35.0% @ 10.0uM		
B-2384	49% @ 100.0uM	10.0% @ 19.0uM		
B-2385	79.0% @ 10.0uM	19.0% @ 10.0uM		
B-2386	38.0% @ 10.0uM	19.0% @ 10.0uM		
B-2387	50.0% @ 100.0uM	>10.0uM		
B-2388	42.0% @ 10.0uM	24.0% @ 10.0uM		
B-2389	39.0% @ 10.0uM	29.0% @ 10.0uM		

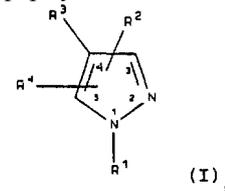
Пример №	IC <sub>50</sub> альфа интерферона р38, мкМ либо % угнетения и концентрация (мкМ)	IC <sub>50</sub> клеточной линии U937, мкМ либо % угнетения и концентрация (мкМ)	Модель испытания на мышах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытания на крысах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-2390	34.0% @ 10.0uM	27.0% @ 1.0uM		
B-2391	40.0% @ 10.0uM	59.0% @ 10.0uM		
B-2392	63.0% @ 10.0uM	46.0% @ 10.0uM		
B-2393	43.0% @ 10.0uM	>10.0uM		
B-2394	37.0% @ 10.0uM	22.0% @ 10.0uM		
B-2395	32.0% @ 10.0uM	28.0% @ 10.0uM		
B-2396	75.0% @ 10.0uM	>10.0uM		
B-2397	83.0% @ 10.0uM	22.0% @ 10.0uM		
B-2398	55% @ 100.0uM	10.0% @ 10.0uM		
B-2399	69.0% @ 10.0uM	18.0% @ 10.0uM		
B-2400	60.0% @ 10.0uM	40.0% @ 10.0uM		
B-2401	78.0% @ 10.0uM	44.0% @ 10.0uM		
B-2402	43.0% @ 10.0uM	52.0% @ 10.0uM		
B-2403	72% @ 100.0uM	52.0% @ 10.0uM		
B-2404	58% @ 100.0uM	52.0% @ 10.0uM		
B-2405	47% @ 100.0uM	>10.0uM		
B-2406	45.0% @ 10.0uM	24.0% @ 10.0uM		
B-2407	47% @ 100.0uM	27.0% @ 10.0uM		
B-2408	39.0% @ 10.0uM	10.0% @ 10.0uM		
B-2409	78.0% @ 10.0uM	26.0% @ 10.0uM		
B-2410	33.0% @ 10.0uM	32.0% @ 10.0uM		
B-2411	26% @ 100.0uM	13.0% @ 10.0uM		
B-2412	40.0% @ 10.0uM	31.0% @ 10.0uM		
B-2413	75.0% @ 10.0uM	37.0% @ 10.0uM		
B-2414	86.0% @ 10.0uM	38.0% @ 10.0uM		
B-2415	94.0% @ 10.0uM	50.0% @ 10.0uM		
B-2416	85.0% @ 10.0uM	43.0% @ 1.0uM		
B-2417	83.0% @ 10.0uM	18.0% @ 10.0uM		
B-2418	88.0% @ 10.0uM	34.0% @ 10.0uM		
B-2419	88.0% @ 10.0uM	66.0% @ 10.0uM		
B-2420	70.0% @ 10.0uM	34.0% @ 10.0uM		
B-2421	89.0% @ 10.0uM	38.0% @ 10.0uM		
B-2422	90.0% @ 10.0uM	17.0% @ 10.0uM		
B-2423	85.0% @ 10.0uM	>10.0uM		
B-2424	86.0% @ 10.0uM	43.0% @ 10.0uM		
B-2425	79.0% @ 10.0uM	42.0% @ 10.0uM		
B-2426	88.0% @ 10.0uM	83.0% @ 10.0uM		
B-2427	87.0% @ 10.0uM	59.0% @ 10.0uM		
B-2428	82.0% @ 10.0uM	80.0% @ 10.0uM		
B-2429	92.0% @ 10.0uM	32.0% @ 10.0uM		

Пример №	IC <sub>50</sub> альфа интерферона р38, мкМ либо % угнетения и концентрация (мкМ)	IC <sub>50</sub> клеточной линии U937, мкМ либо % угнетения и концентрация (мкМ)	Модель испытания на мышах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы	Модель испытания на крысах с использованием липополисахаридов, % угнетения TNF, доза, время, предшествующее введению дозы
B-2430	90.0% @ 10.0uM	61.0% @ 10.0uM		
B-2431	85.0% @ 10.0uM	68.0% @ 10.0uM		
B-2432	86.0% @ 10.0uM	40.0% @ 10.0uM		
B-2433	94.0% @ 10.0uM	84.0% @ 10.0uM		
B-2434	92.0% @ 10.0uM	63.0% @ 10.0uM		
B-2435	84.0% @ 10.0uM	4.0% @ 10.0uM		
B-2436	80.0% @ 10.0uM	54.0% @ 10.0uM		
B-2437	82.0% @ 10.0uM	41.0% @ 10.0uM		
B-2438	75.0% @ 10.0uM	40.0% @ 10.0uM		
B-2439	81.0% @ 10.0uM	44.0% @ 10.0uM		
B-2440	77.0% @ 10.0uM	78.0% @ 10.0uM		
B-2441	86.0% @ 10.0uM	48.0% @ 10.0uM		
B-2442	86.0% @ 10.0uM	>10.0uM		
B-2443	84.0% @ 10.0uM	44.0% @ 10.0uM		
B-2444	89.0% @ 10.0uM	7.0% @ 10.0uM		
B-2445	94.0% @ 10.0uM	15.0% @ 10.0uM		
B-2446	90.0% @ 10.0uM	28.0% @ 10.0uM		
B-2447	94.0% @ 10.0uM	>10.0uM		
B-2448	75.0% @ 10.0uM	30.0% @ 10.0uM		
B-2449	86.0% @ 10.0uM	42.0% @ 10.0uM		
B-2450	87.0% @ 10.0uM	46.0% @ 1.0uM		
B-2451	87.0% @ 10.0uM	45.0% @ 10.0uM		
B-2452	89.0% @ 10.0uM	33.0% @ 10.0uM		
B-2453	91.0% @ 10.0uM	>10.0uM		
B-2454	88.0% @ 10.0uM	40.0% @ 10.0uM		
B-2455	87.0% @ 10.0uM	54.0% @ 10.0uM		
B-2456	86.0% @ 10.0uM	53.0% @ 10.0uM		
B-2457	90.0% @ 10.0uM	18.0% @ 10.0uM		
B-2458	83.0% @ 10.0uM	36.0% @ 10.0uM		
B-2459	82.0% @ 10.0uM	81.0% @ 10.0uM		
B-2460	80.0% @ 10.0uM	79.0% @ 10.0uM		
B-2461	67.0% @ 10.0uM	59.0% @ 10.0uM		

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

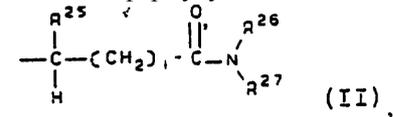
1. Замещенное пиразольное соединение, таутомер этого соединения или фармацевтически приемлемая соль этого соединения или тау-

томера, причем это соединение соответствует по структуре формуле I



где R<sup>1</sup> выбирают из группы, включающей гидрид, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкилалкилен, циклоалкенилалкилен, гетероциклилалкилен, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, гидроксипалкил, гидроксипалкенил, гидроксипалкинил, аралкил, аралкенил, аралкинил, арилгетероциклил, карбокси, карбоксиалкил, алкоксиалкил, алкениоксиалкил, алкиноксиалкил, арилоксиалкил, гетероциклилоксиалкил, алкоксиалкокси, меркаптоалкил, алкилтиоалкилен, алкенилтиоалкилен, алкилтиоалкенилен, amino, aminoалкил, алкиламино, алкениламино, алкиниламино, ариламино, гетероциклиламино, алкилсульфинил, алкенилсульфинил, алкинилсульфинил, арилсульфинил, гетероциклилсульфинил, алкилсульфонил, алкенилсульфонил, алкинилсульфонил, арилсульфонил, гетероциклилсульфонил, алкиламиноалкилен, алкилсульфонилалкилен, ацил, ацилоксикарбонил, алкоксикарбонилалкилен, арилсульфонилалкилен, гетероциклилоксикарбонилалкилен, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен, гетероциклилкарбонилалкилен, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен и гетероциклилкарбонилалкилен; или

R<sup>1</sup> имеет формулу



где i - целое число от 0 до 9;

R<sup>25</sup> выбирают из группы, включающей водород, алкил, аралкил, гетероциклилалкил, алкоксиалкилен, арилоксиалкилен, aminoалкил, алкиламиноалкил, ариламиноалкил, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен и гетероциклилкарбонилалкилен;

R<sup>26</sup> выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкилалкилен, аралкил, алкоксикарбонилалкилен и алкиламиноалкил и

R<sup>27</sup> выбирают из группы, включающей алкил, циклоалкил, алкинил, арил, гетероциклил, аралкил, циклоалкилалкилен, циклоалкенилалкилен, циклоалкиларил, циклоалкилциклоалкил, гетероциклилалкилен, алкиларил, алкиларалкил, аралкиларил, алкилгетероциклил, алкилгетероциклилалкилен, алкилгетероциклиларил, аралкилгетероциклил, алкоксиалкилен, алкоксиарил, алкоксиаралкил, алкоксигетероциклил, алкоксиалкоксиарил, арилоксиарил, аралкоксиарил, алкоксигетероциклилал-

килен, арилоксиалкоксиарилен, алкоксикарбонилалкилен, алкоксикарбонилгетероцикл, алкоксикарбонилгетероциклкарбонилалкилен, аминокил, алкиламиноалкилен, ариламинокарбонилалкилен, алкоксиариламинокарбонилалкилен, аминокариламинокарбонилалкилен, ариламинокарбонилалкилен, алкиламинокарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен, алкоксикарбониларилен, арилоксикарбониларилен, алкиларилоксикарбониларилен, арилкарбониларилен, алкиларилкарбониларилен, алкоксикарбонилгетероциклларилен, алкоксикарбонилалкоксиларилен, гетероциклкарбонилалкиларилен, алкилтиоалкилен, циклоалкилтиоалкилен, алкилтиоарилен, аралкилтиоарилен, гетероциклтиоарилен, арилтиоалкиларилен, арилсульфонилариламиноалкилен, алкилсульфониларилен и алкиламиносульфониларилен;

где упомянутые алкил, циклоалкил, арил, гетероцикл, аралкил, гетероциклалкилен, алкилгетероциклларилен, алкоксиарилен, арилоксиарилен, ариламинокарбонилалкилен, арилоксикарбониларилен, арилкарбониларилен, алкилтиоарилен, гетероциклтиоарилен, арилтиоалкиларилен и алкилсульфониларилен факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из алкила, галогена, галогеналкила, алкокси, кето, amino, нитро и циано групп; либо

$R^{27}$  -  $-CHR^{28}R^{29}$ , где  $R^{28}$  - алкоксикарбонил, а  $R^{29}$  выбирают из группы, включающей аралкил, аралкоксиалкилен, гетероциклалкилен, алкилгетероциклалкилен, алкоксикарбонилалкилен, алкилтиоалкилен и аралкилтиоалкилен;

где упомянутые аралкильная и гетероциклильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из алкила и нитро; либо

$R^{26}$  и  $R^{27}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, где упомянутый гетероцикл факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей алкил, арил, гетероцикл, гетероциклалкилен, алкилгетероциклалкилен, арилоксиалкилен, алкоксиарилен, алкиларилоксиалкилен, алкилкарбонил, алкоксикарбонил, аралкоксикарбонил, алкиламино и алкоксикарбониламино;

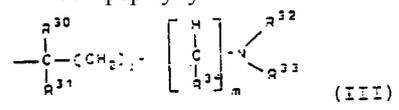
где упомянутые арил, гетероциклалкилен и арилоксиалкиленовые радикалы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из галогена, алкила и алкокси; и

$R^2$  выбирают из группы, включающей гидрид, галоген, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероцикл, галогеналкил, гидроксилалкил, аралкил, алкилгетероцикл, гетероциклалкил, алкиламино, алкениламино, алкиниламино, ариламино, гетероциклиламино, гетероциклалкиламино, аралкиламино, aminoалкил, ами-

ноарил, aminoалкиламино, ариламиноалкилен, алкиламиноалкилен, ариламиноарилен, алкиламиноарилен, алкиламиноалкиламино, циклоалкил, циклоалкенил, алкокси, гетероциклилокси, алкилтио, арилтио, гетероциклтио, карбокси, карбоксиалкил, карбоксидилоалкил, карбоксидилоалкенил, карбоксиалкиламино, алкоксикарбонил, гетероциклкарбонил, алкоксикарбонилалкил, алкоксикарбонилгетероцикл, алкоксикарбонилгетероциклкарбонил, алкоксиалкиламино, алкоксикарбониламиноалкиламино и гетероциклсульфонил;

где арильная, гетероциклильная, гетероциклалкильная, циклоалкильная и циклоалкенильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, кето, amino, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероцикл, аралкил, гетероциклалкил, эпоксиалкил, amino(гидроксиалкил)карбокси, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеналкил, алкиламино, алкиниламино, алкиламиноалкиламино, гетероциклалкиламино, алкилкарбонил, гидроксилалкилкарбонил, алкоксикарбонил, арилсульфонил и аралкилсульфонил; либо

$R^2$  имеет формулу



где  $j$  - целое число от 0 до 8; и

$m$  - 0 или 1, и

$R^{30}$  и  $R^{31}$  независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, гетероцикл, аралкил, гетероциклалкилен, aminoалкил, алкиламиноалкил, аминокариламиноалкил, алкоксиалкил и алкилкарбонилалкил; и

$R^{32}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аралкил, гетероциклалкил, алкоксиалкилен, арилоксиалкилен, aminoалкил, алкиламиноалкил, ариламиноалкил, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен и гетероциклкарбониламиноалкилен;

$R^{33}$  выбирают из водорода, алкила,  $-C(O)R^{35}$ ,  $-C(O)OR^{35}$ ,  $-SO_2R^{36}$ ,  $-C(O)NR^{37}R^{38}$  и  $-SO_2NR^{39}R^{40}$ , где  $R^{35}$ ,  $R^{36}$  и  $R^{40}$  независимо выбирают из углеводорода, гетерозамещенного углеводорода и гетероцикла; и

$R^{37}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, углеводорода, гетерозамещенного углеводорода и гетероцикла; и

$R^{34}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аминокариламино, алкиламинокарбонил и ариламинокарбонил; либо

$R^2$  -  $-CR^{41}R^{42}$ , где  $R^{41}$  - арил, и  $R^{42}$  - гидроксид; и

$R^3$  выбирают из группы, включающей пиридинил, пиримидинил, хинолинил, пуринил,



низший алкилфеноксикарбонилфенилен, низший фенилкарбонилфенилен, низший алкилфенилкарбонилфенилен, низший алкоксикарбонилгетероцикллалфенилен, низший алкоксикарбонилалкоксифенилен, низший гетероцикллалкарбонилалкилфенилен, низший алкилтиоалкилен, циклоалкилтиоалкилен, низший алкилтиофенилен, низший фенилалкилтиофенилен, низший гетероцикллалтиофенилен, низший фенилтиоалкилфенилен, низший фенилсульфониламиноалкилен, низший алкилсульфонилфенилен, низший алкиламиносульфонилфенилен; где упомянутые низший алкил, низший циклоалкил, арил, выбранный из группы, включающей фенил, дифенил и нафтил, низший гетероцикллал, низший фенилалкил, низший гетероцикллалкилен, низший алкилгетероцикллалфенилен, низший алкоксифенилен, низший феноксифенилен, низший фениламинокарбонилалкилен, низший феноксикарбонилфенилен, низший фенилкарбонилфенилен, низший алкилтиофенилен, низший гетероцикллалтиофенилен, низший фенилтиоалкилфенилен и низший алкилсульфонилфенилен факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей низший алкил, галоген, низший галогеналкил, низший алкокси, кето, amino, нитро и циано; либо

$R^{27}$  -  $-CHR^{46}R^{47}$ , где  $R^{46}$  - низший алкоксикарбонил, а  $R^{47}$  выбирают из группы, включающей низший фенилалкил, низший фенилалкоксиалкилен, низший гетероцикллалкилен, низший алкилгетероцикллалкилен, низший алкоксикарбонилалкилен, низший алкилтиоалкилен и низший фенилалкилтиоалкилен; где упомянутые фенилалкильная и гетероцикллальная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из низшего алкила и нитро; либо

$R^{26}$  и  $R^{27}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членный кольцевой гетероцикл, где упомянутый гетероцикл факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из низшего алкила, арила, выбранного из группы, включающей фенил, дифенил и нафтил, гетероцикллал, гетероцикллалкилена, низшего алкилгетероцикллалкилена, низшего феноксикарбонилалкилена, низшего алкоксифенилена, низшего алкилфеноксикарбонилалкилена, низшего алкилкарбонилалкилена, низшего алкоксикарбонилалкилена, низшего фенилалкоксикарбонилалкилена, низшего алкиламино и низшего алкоксикарбонилалкиламино;

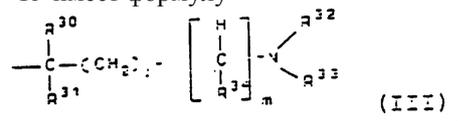
где упомянутые арил, выбранный из фенила, дифенила и нафтила, радикалы - низший гетероцикллалкилен и низший феноксикарбонилалкилен, факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, низший алкил и низший алкокси; и

$R^2$  выбирают из группы, включающей гидрид, галоген, низший алкил, арил, выбранный из

фенила, дифенила и нафтила, низший галогеналкил, низший гидроксикарбонилалкил, 5- либо 6-членный гетероцикллал, низший алкилгетероцикллал, низший гетероцикллалалкил, низший алкиламино, низший алкиниламино, фениламино, низший гетероцикллаламино, низший гетероцикллалалкиламино, низший фенилалкиламино, низший аминоалкил, низший аминоалкиламино, низший алкиламиноалкиламино, низший циклоалкил, низший алкенил, низший алкоксикарбонилалкил, низший циклоалкенил, низший карбоксиалкиламино, низший алкоксикарбонил, низший гетероцикллалкарбонил, низший алкоксикарбонилгетероцикллалкарбонил, низший алкоксикарбонилалкил, низший алкоксиалкиламино, низший алкоксикарбонилалкиламино, низший гетероцикллалсульфонил, низший гетероцикллалокси и низший гетероцикллалтио;

где арильная, гетероцикллальная, гетероцикллалалкильная, циклоалкильная и циклоалкенильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, кето, низший алкил, низший алкинил, фенил, 5- либо 6-членный гетероцикллал, низший фенилалкил, низший гетероцикллалалкил, низший эпоксиалкил, карбокси, низший алкокси, низший арилокси, низший фенилалкокси, низший галогеналкил, низший алкиламино, низший алкиламиноалкиламино, низший алкиниламино, низший амино(гидроксикарбонил), низший гетероцикллалалкиламино, низший алкилкарбонил, низший алкоксикарбонил, низший фенилалкилсульфонил и фенилсульфонил; либо

$R^2$  имеет формулу



где  $j$  - 0, 1 либо 2;

$m$  - 0;

$R^{30}$  и  $R^{31}$  независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, гетероцикллал, аралкил, гетероцикллалалкилен, аминоалкил, алкиламиноалкил, аминокарбонилалкил, алкоксиалкил и алкилкарбонилалкоксиалкил; и

$R^{32}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аралкил, гетероцикллалалкил, алкоксиалкилен, арилоксиалкилен, аминоалкил, алкиламиноалкил, ариламиноалкил, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен и гетероцикллалкарбонилалкиламиноалкилен; и

$R^{33}$  выбирают из водорода, алкила,  $-C(O)R^{35}$ ,  $-C(O)OR^{35}$ ,  $-SO_2R^{36}$ ,  $-C(O)NR^{37}R^{38}$  и  $-SO_2NR^{39}R^{40}$ .

где  $R^{35}$  независимо выбирают из группы, включающей алкил, циклоалкил, галогеналкил, алкенил, арил, гетероцикллал, аралкил, арилциклоалкил, циклоалкенилалкилен, гетероцикллалкилен, алкиларилен, алкилгетероцикллал, ариларилен, арилгетероцикллал, алкокси, алке-

нокси, алкоксиалкилен, алкоксиаралкил, алкоксиарилен, арилоксиалкилен, аралкоксиалкилен, циклоалкилоксиалкилен, алкоксикарбонил, гетероциклкарбонил, алкилкарбонилоксиалкилен, алкилкарбонилоксиарилен, алкоксикарбонилалкилен, алкоксикарбониларилен, аралкоксикарбонилгетероцикл, алкилкарбонилгетероцикл, арилкарбонилоксиалкиларилен и алкилтиоалкилен;

где упомянутые арильная, гетероциклильная, аралкильная, алкилариленовая, арилгетероциклильная, алкоксиариленовая, арилоксиалкиленовая, циклоалкоксиалкиленовая, алкоксикарбонилалкиленовая и алкилкарбонилгетероциклильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из алкила, галогена, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, кето, amino, нитро и циано; либо

$R^{35}$  -  $-CHR^{48}R^{49}$ , где  $R^{48}$  - арилсульфониламино либо алкиларилсульфониламино, а  $R^{49}$  выбирают из аралкила, amino, алкиламино и аралкиламино; либо

$R^{35}$  -  $-NR^{50}R^{51}$ , где  $R^{50}$  - алкил, а  $R^{51}$  - арил;

и

где  $R^{36}$  выбирают из группы, включающей алкил, галогеналкил, арил, гетероцикл, циклоалкилалкилен, алкиларилен, алкениларилен, ариларилен, аралкил, аралкенил, гетероциклгетероцикл, карбоксиарилен, алкоксиарилен, алкоксикарбониларилен, алкилкарбониламиноарилен, алкилкарбониламиногетероцикл, арилкарбониламиноалкилгетероцикл, алкиламиноарилен, алкиламино, алкилсульфониларилен, алкилсульфониларалкил и арилсульфонилгетероцикл;

где упомянутые арильная, гетероциклильная, циклоалкилалкиленовая, аралкильная, алкилкарбониламиногетероциклильная и алкилсульфонилариленовая группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из алкила, галогена, гидрокси, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, кето, amino, нитро и циано; и

$R^{37}$  выбирают из водорода и алкила; и

$R^{38}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, арил, гетероцикл, аралкил, алкиларилен, арилциклоалкил, ариларилен, циклоалкилалкилен, гетероциклалкилен, алкилгетероциклалкилен, аралкилгетероцикл, алкоксиалкилен, алкоксиарилен, арилоксиарилен, арилкарбонил, алкоксикарбонил, алкоксикарбонилалкилен, алкоксикарбониларилен, алкилкарбонилкарбонилалкилен, алкиламиноалкилен, алкиламиноаралкил, алкилкарбониламиноалкилен, алкилтиоарилен, алкилсульфониларалкил и аминсульфониларалкил;

где упомянутые арильная, гетероциклильная, аралкильная и гетероциклалкиленовая группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из алкила, галогена, гидрокси, галогенал-

кила, алкокси, галогеналкокси, кето, amino, нитро и циано; либо

$R^{38}$  -  $-CR^{52}R^{53}$ , где  $R^{52}$  - алкоксикарбонил, а  $R^{53}$  - алкилтиоалкилен; либо

$R^{37}$  и  $R^{38}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл; и

$R^{39}$  выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкилалкилена, аралкила, алкоксикарбонилалкилена и алкиламиноалкила; и

$R^{40}$  выбран из алкила, циклоалкила, алкинила, арила, гетероцикла, аралкила, циклоалкилалкилена, циклоалкенилалкилена, циклоалкиларилена, циклоалкилциклоалкила, гетероциклалкилена, алкиларилена, алкиларалкила, аралкиларилена, алкилгетероцикла, алкилгетероциклалкилена, алкилгетероциклалкилена, алкоксиарилена, алкоксиаралкила, алкоксигетероцикла, алкоксиалкоксиарилена, арилоксиарилена, аралкоксиарилена, алкоксигетероциклалкилена, арилоксиалкоксиарилена, алкоксикарбонилалкилена, алкоксикарбонилгетероцикла,

алкоксикарбонилгетероциклкарбонилалкилен а, aminoалкила, алкиламиноалкилена, ариламинокарбонилалкилена, алкоксиариламинокарбонилалкилена, аминакарбонилалкилена, ариламинокарбонилалкилена, алкиламинокарбонилалкилена, арилкарбонилалкилена, алкоксикарбониларилена, арилоксикарбониларилена, алкиларилоксикарбониларилена, арилкарбониларилена, алкиларилкарбониларилена, алкоксикарбонилгетероцикларилена, алкоксикарбонилалкоксиарилена, гетероциклкарбонилалкиларилена, алкилтиоалкилена, циклоалкилтиоалкилена, алкилтиоарилена, аралкилтиоарилена, гетероциклтиоарилена, арилтиоалкиларилена, арилсульфониламиноалкилена, алкилсульфониларилена и алкиламиносульфониларилена;

где упомянутые алкил, циклоалкил, арил, гетероцикл, аралкил, гетероциклалкилен, алкилгетероцикларилен, алкоксиарилен, арилоксиарилен, ариламинокарбонилалкилен, арилоксикарбониларилен, арилкарбониларилен, алкилтиоарилен, гетероциклтиоарилен, арилтиоалкиларилен и алкилсульфониларилен факультативно замещены одним или несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, галогена, галогеналкила, алкокси, кето, amino, нитро и циано; либо

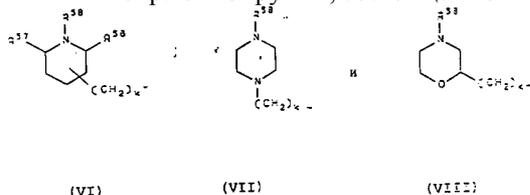
$R^{39}$  -  $-CHR^{28}R^{29}$ , где  $R^{28}$  - алкоксикарбонил, а  $R^{29}$  выбран из аралкила, аралкоксиалкилена, гетероциклалкилена, алкилгетероциклалкилена, алкоксикарбонилалкилена, алкилтиоалкилена и аралкилтиоалкилена, где упомянутые аралкил и гетероцикл факультативно замещены одним или несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила и нитро; либо  $R^{39}$  и  $R^{40}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, где указанный гетероцикл факультативно замещен одним или несколькими ради-

калами, независимо выбранными из алкила, арила, гетероциклила, гетероциклилалкилена, алкилгетероциклилалкилена, арилоксиалкилена, алкоксиарилена, алкиларилоксиалкилена, алкилкарбонила, алкоксикарбонила, аралкоксикарбонила, алкиламино и алкоксикарбониламино;

где упомянутые арил, гетероциклилалкилен и арилоксиалкилен факультативно замещены одним или несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила и алкокси; либо

$R^2$  -  $-CR^{41}R^{42}$ , где  $R^{41}$  - фенил, а  $R^{42}$  - гидроксид; либо

$R^2$  выбирают из группы, состоящей из



где  $k$  - целое число от 0 до 3; и

$R^{56}$  - водород либо низший алкил; и

$R^{57}$  - водород либо низший алкил; либо

$R^{56}$  и  $R^{57}$  образуют низший алкиленовый мостик; и

$R^{58}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аралкил, арил, гетероциклил, гетероциклилалкил, алкоксикарбонил, алкилсульфонил, аралкилсульфонил, арилсульфонил,  $-C(O)R^{59}$ ,  $-SO_2R^{60}$  и  $-C(O)NHR^{61}$ ;

где  $R^{59}$  выбирают из группы, включающей алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, гетероциклил, алкиларил, аралкил, алкилгетероциклил, алкокси, алкенокси, аралкокси, алкоксиалкилен, алкоксиарил, алкоксиаралкил; где упомянутые арильная, гетероциклильная и аралкильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из алкила, галогена, гидрокси, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, кето, amino, нитро и циано; и

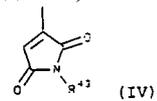
где  $R^{60}$  выбирают из группы, включающей алкил, арил, гетероциклил, алкиларил, алкилгетероциклил, аралкил, гетероциклилгетероциклил, алкоксиарил, алкиламино, алкиламиноарил, алкилсульфониларил и арилсульфонилгетероциклил;

где упомянутые арильная, гетероциклильная и аралкильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из алкила, галогена, гидрокси, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, кето, amino, нитро и циано; и

где  $R^{61}$  выбирают из группы, включающей алкил, арил, алкиларил и алкоксиарил;

где упомянутая арильная группа факультативно замещена одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из алкила, галогена, гидрокси, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, кето, amino, нитро и циано; и

$R^3$  выбирают из группы, включающей пиридинил, пиримидинил, хинолинил, пуринил и



где  $R^{43}$  выбирают из группы, включающей водород, низший алкил, низший aminoалкил, низший алкоксиалкил, низший алкеноксиалкил и низший арилоксиалкил; и

где  $R^3$  - пиридинильная, пиримидинильная, хинолинильная и пуринильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей низший алкил, галоген, низший алкил, низший аралкил, низший фенилалкил, низший фенилгетероциклил, карбокси, циано, низший алкоксикарбонил, aminoкарбонил, низший алкилкарбониламино, низший галогеналкил, гидроксид, низший алкокси, amino, низший циклоалкиламино, низший алкиламино, низший алкиламино, низший алкиламино, низший aminoалкил, ариламино, низший аралкиламино, нитро, галогенсульфонил, низший алкилкарбонил, низший алкоксикарбониламино, низший алкоксифенилалкиламино, низший алкиламиноалкиламино, низший гидроксикарбониламино, низший гетероциклиламино, низший гетероциклилалкиламино, низший фенилалкилгетероциклиламино, низший алкиламинокарбонил, низший алкоксифенилалкиламино, гидразинил, низший алкилгидразинил либо  $-NR^{44}R^{45}$ ;

где  $R^{44}$  - низший алкилкарбонил либо amino,  $R^{45}$  - низший алкил либо низший фенилалкил; и

$R^4$  выбирают из группы, включающей гидрид, низший циклоалкил, низший циклоалкенил, арил, выбранный из фенила, дифенила и нафтила, и 5-10-членный гетероциклил; где низшая циклоалкильная, низшая циклоалкенильная, арильная и 5-10-членная гетероциклильная группы  $R^4$  факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей низший алкил, галоген, низший алкил, низший алкинил, низший алкокси, низший арилокси, низший аралкокси, низший гетероциклил, низший галогеналкил, amino, циано, нитро, низший алкиламино и гидроксид;

где низший алкил имеет от одного до десяти атомов углерода; низший циклоалкенил имеет от четырех до восьми атомов углерода; низший алкиламинокарбонил включает в себя алкил, имеющий от одного до десяти атомов углерода; низший алкилкарбониламино включает в себя алкил, имеющий от одного до десяти атомов углерода; и в других указанных низших радикалах алкил имеет от одного до шести атомов углерода, алкинил имеет от двух до шести атомов углерода, алкинил имеет от двух до шести атомов углерода, циклоалкил представляет

собой 3-8-членный циклоалкил, циклоалкенил представляет собой 3-8-членный циклоалкенил, арил представляет собой моноциклический арил и гетероциклический арил представляет собой 4-8-членный гетероциклический арил.

3. Соединение, таутомер или соль по п.2, где  $R^1$  выбирают из группы, включающей гидрид, метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, изобутил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорэтил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил, дихлорпропил, этенил, пропенил, этинил, пропаргил, 1-пропинил, 2-пропинил, бензил, фенилэтил, морфолинилметил, морфолинилэтил, пирролидинилметил, пиперазинилметил, пиперидинилметил, пиридинилметил, тиенилметил, метоксиметил, этоксиметил, амино, метиламино, диметиламино, фениламино, метиламинометил, диметиламинометил, метиламиноэтил, диметиламиноэтил, этиламиноэтил, диэтиламиноэтил, циклопропил, циклопентил, циклогексил, циклогексилметил, гидроксиметил, гидроксизтил, меркаптометил и метилтиометил; и

$R^2$  выбирают из группы, включающей гидрид, хлор, фтор, бром, метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, изобутил, фенил, дифенил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил, дихлорпропил, гидроксиметил, гидроксизтил, пиридинил, изотиазол, изоксазол, тиенил, тиазол, оксазол, пиримидинил, хинолил, изохинолинил, имидазол, бензимидазол, фурил, пирозинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, N-метилпиперазинил, метоксикарбонилэтил, этоксикарбонилэтил, N-метиламино, N,N-диметиламино, N-этиламино, N,N-диэтиламино, N-n-пропиламино, N,N-диметиламино, N-метил-N-фениламино, N-фениламино, пиперидиниламино, N-бензиламино, N-пропаргиламино, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексаденил, аминметил, аминэтил, аминэтиламино, аминпропиламино, N,N-диметиламиноэтиламино, N,N-диметиламинопропиламино, морфолинилэтиламино, морфолинилпропиламино, карбоксиметиламино, метоксиэтиламино, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, 1,1-диметилэтоксикарбонил, 1,1-диметилэтоксикарбонил-аминоэтиламино, 1,1-диметилэтоксикарбонил-аминопропиламино, пиперазинилкарбонил и 1,1-диметилэтоксикарбонилпиперазинилкарбонил;

где арильная, гетероциклическая, циклоалкильная и циклоалкенильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из фтора, хло-

ра, брома, кето, метила, этила, изопропила, трет-бутила, изобутила, бензила, карбокси, метокси, этокси, фенокси, бензилокси, трифторметила, фторметила, дифторметила, диметиламино, метоксикарбонил, этоксикарбонил и 1,1-диметилэтилкарбонил; либо

$R^2$  -  $-CR^{41}R^{42}$ , где  $R^{41}$  - фенил, а  $R^{42}$  - гидроксид; и

$R^3$  выбирают из пиридинила, пиримидинила и пиринила; где  $R^3$  факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей метилтио, фтор, хлор, бром, метил, этил, изопропил, трет-бутил, изобутил, циано, метоксикарбонил, этоксикарбонил, аминкарбонил, метилкарбонил, трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, дихлорметил, хлорметил, гидроксид, фторфенилметил, фторфенилэтил, хлорфенилметил, хлорфенилэтил, фторфенилэтилен, хлорфенилэтилен, фторфенилпирозолил, хлорфенилпирозолил, карбокси, метокси, этокси, пропилокси, n-бутокси, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, 2-метилбутиламино, пропаргиламино, аминметил, аминэтил, N-метил-N-фениламино, фениламино, дифениламино, бензиламино, фениламино, циклопропиламино, нитро, хлорсульфонил, амино, метилкарбонил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, метоксифенилметиламино, N,N-диметиламиноэтиламино, гидроксипропиламино, гидроксизтиламино, имидазолилэтиламино, морфолинилэтиламино, (1-этил-2-гидрокси)этиламино, пиперидиниламино, пиридинилметиламино, фенилметилпиперидиниламино, фенилметиламино, фторфенилметиламино, фторфенилэтиламино, метиламинокарбонил, этиламинокарбонил, метилкарбонил, метоксифенилметиламино, гидразинил, 1-метилгидразинил либо  $-NR^{44}R^{45}$ , где  $R^{44}$  - метилкарбонил либо амин,  $R^{45}$  - метил, этил либо фенилметил; и

$R^4$  выбирают из группы, включающей гидрид, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопропиленил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексаденил, фенил, дифенил, морфолинил, пирролидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил, тиенил, изотиазол, изоксазол, тиазол, оксазол, пиримидинил, хинолил, изохинолинил, имидазол, бензимидазол, фурил, пирозинил, дигидропиранил, дигидропиридинил, дигидрофурил, тетрагидропиранил, тетрагидрофурил, бензофурил, дигидробензофурил и бензодидоксолил;

где циклоалкильная, циклоалкенильная, арильная и гетероциклическая группы  $R^4$  факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из метилтио, фтора, хлора, брома, метила, этила, изопропила, трет-бутила, изобутила, этинила, метокси, этокси, фенокси, бензилокси, трифторме-

тила, фторметила, дифторметила, amino, циано, нитро, диметиламино и гидроксид; и

где указанный гетероарил представляет собой ненасыщенное, содержащее гетероатом кольцо, состоящее из атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома, выбранного из группы, состоящей из азота, серы и кислорода.

4. Соединение, таутомер или соль по п.3,

где  $R^1$  - гидрид, метил, этил, пропаргил, гидроксипропил, диметиламиноэтил, диэтиламиноэтил либо морфолинилэтил;

$R^2$  выбирают из группы, включающей гидрид, метил, этил, пропил, фенил, трифторметил, метоксикарбонилэтил, N,N-диметиламино, N-фениламино, пиперидинил, пиперазинил, пиридинил, N-метилпиперазинил и пиперазиниламино;

где фенил, пиперидинил и пиридинильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, метила, этила и трифторметила;

$R^3$  выбирают из группы, включающей пиридинил, пиримидинил либо хинолинил; где  $R^3$  факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из фтора, брома, метила, циано, метоксикарбонила, аминокарбонила, бензила, фенетила, ацетила, метокси, диметиламино, бензиламино, фенетиламино, аминометила, amino, гидроксид и метилкарбонила;

$R^4$  выбирают из группы, включающей фенил, хинолил, дифенил, пиридинил, тиенил, фурил, дигидропиридинил, бензофурил, дигидробензофурил и бензодиоксолил;

где циклоалкильная, циклоалкенильная, арильная и гетероциклическая группы  $R^4$  факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из метилтио, фтора, хлора, брома, метила, этила, метокси, этокси, фенокси, бензилокси, трифторметила, нитро, диметиламино и гидроксид.

5. Соединение, таутомер или соль по п.4,

где  $R^1$  - гидрид либо метил;

$R^2$  выбирают из гидрида, метила либо этила;

$R^3$  выбирают из пиридинила, пиримидинила либо хинолинила; где  $R^3$  факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей фтор, бром, метил, циано, метоксикарбонил, аминокарбонил, бензил, фенетил, ацетил, метокси, диметиламино, бензиламино, фенетиламино, аминометил, amino, гидроксид и метилкарбонил;

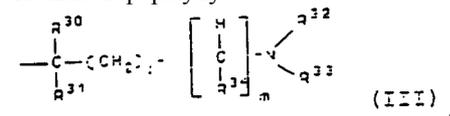
$R^4$  выбирают из фенила, который факультативно замещают одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей метилтио, фтор, хлор, бром, метил, этил, метокси, этокси, фенокси, бензи-

локси, трифторметил, нитро, диметиламино и гидроксид.

6. Соединение, таутомер или соль по п.2,

где  $R^1$  выбирают из группы, включающей гидрид, метил, этил, пропил, изопропил, третбутил, изобутил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорэтил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил, дихлорпропил, этенил, пропенил, этинил, пропаргил, 1-пропинил, 2-пропинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, бензил, фенилэтил, морфолинилметил, морфолинилэтил, пирролидинилметил, пиперазинилметил, пиперидинилметил, пиридинилметил, тиенилметил, метоксиметил, этоксиметил, amino, метиламино, диметиламино, фениламино, метиламинометил, диметиламинометил, метиламиноэтил, диметиламиноэтил, этиламиноэтил, диэтиламиноэтил, циклопропил, циклопентил, циклогексил, циклогексилметил, гидроксиметил, гидроксипропил, меркаптометил и метилтиометил; и

$R^2$  имеет формулу



где  $j$  - 0, 1 либо 2;

$m$  - 0; и

$R^{30}$  и  $R^{31}$  независимо выбирают из водорода и низшего алкила;

$R^{32}$  выбирают из группы, включающей водород, низший алкил, низший фенилалкил, низший гетероциклический алкил, низший алкоксиалкил, арилоксиалкил, аминоалкил, низший алкиламиноалкил, низший фениламиноалкил, низший алкилкарбонилалкил, низший фенилкарбонилалкил и низший гетероциклический карбонилалкил;

$R^{33}$  выбирают из водорода, низшего алкила,  $-C(O)R^{35}$ ,  $-C(O)OR^{35}$ ,  $-SO_2R^{36}$ ,  $-C(O)NR^{37}R^{38}$  и  $-SO_2NR^{39}R^{40}$ ;

где  $R^{35}$  выбирают из группы, включающей низший алкил, низший циклоалкил, низший галогеналкил, низший алкенил, арил, выбранный из фенила, дифенила и нафтила, низший гетероциклический алкил, низший фенилалкил, низший фенилциклоалкил, низший циклоалкенилалкил, низший гетероциклический алкил, низший алкилфенилен, низший алкилгетероциклический алкил, низший фенилфенилен, низший фенилгетероциклический алкил, низший алкокси, низший алкенокси, низший алкоксиалкил, низший алкоксифенилалкил, низший алкоксифенилен, низший феноксиалкил, низший фенилалкоксиалкил, низший циклоалкилоксиалкил, низший алкоксикарбонил, низший гетероциклический карбонил, низший алкилкарбонилалкил, низший алкилкарбонилалкил, низший алкоксикарбонилфенилен, низший фенилалкоксикарбонилгетероциклический алкил, низший ал-

килкарбонилгетероцикл, низший фенилкарбонилалкилфенилен и низший алкилтиоалкилен;

где упомянутые арильная группа, выбранная из фенила, дифенила и нафтила, низшая гетероциклическая, низшая фенилалкильная, низшая алкилфениленовая, низшая фенилгетероциклическая, низшая алкоксифениленовая, низшая феноксиалкиленовая, низшая циклоалкоксиалкиленовая, низшая алкоксикарбонилалкиленовая и низшая алкилкарбонилгетероциклическая группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из низшего алкила, галогена, низшего галогеналкила, низшего алкокси, низшего галогеналкокси, кето, amino, нитро и циано; либо

$R^{35}$  -  $-CHR^{48}R^{49}$ , где  $R^{48}$  - фенилсульфониламино либо низший алкилфенилсульфониламино, а  $R^{49}$  выбирают из низшего фенилалкила, amino, низшего алкиламино и низшего фенилалкиламино; либо

$R^{35}$  -  $-NR^{50}R^{51}$ , где  $R^{50}$  - низший алкил, а  $R^{51}$  - арил, выбранный из фенила, дифенила и нафтила; и

где  $R^{36}$  выбирают из группы, включающей низший алкил, низший галогеналкил, арил, выбранный из фенила, дифенила и нафтила, низший гетероцикл, низший циклоалкилалкилен, низший алкилфенилен, низший алкенилфенилен, фенилфенилен, низший фенилалкил, низший фенилалкенил, низший гетероциклгетероцикл, карбоксифенилен, низший алкоксифенилен, низший алкоксикарбонилфенилен, низший алкилкарбониламинофенилен, низший алкилкарбониламиногетероцикл, низший фенилкарбониламиноалкилгетероцикл, низший алкиламинофенилен, низший алкиламино, низший алкилсульфонилфенилен, низший алкилсульфонилфенилалкил и низший фенилсульфонилгетероцикл;

где упомянутые арильная группа, выбранная из фенила, дифенила и нафтила, низшая гетероциклическая, низшая циклоалкилалкиленовая, низшая фенилалкильная, низшая алкилкарбониламиногетероциклическая и низшая алкилсульфонилфениленовая группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из низшего алкила, галогена, гидрокси, низшего галогеналкила, низшего алкокси, низшего галогеналкокси, кето, amino, нитро и циано; и

где  $R^{37}$  выбирают из водорода и низшего алкила; и

где  $R^{38}$  выбирают из группы, включающей водород, низший алкил, низший алкенил, арил, выбранный из фенила, дифенила и нафтила, низший гетероцикл, низший фенилалкил, низший алкилфенилен, низший фенилциклоалкил, фенилфенилен, низший циклоалкилалкилен, низший гетероциклалкилен, низший алкилгетероциклалкилен, низший фенилалкил-

гетероцикл, низший алкоксиалкилен, низший алкоксифенилен, низший феноксифенилен, фенилкарбонил, низший алкоксикарбонил, низший алкоксикарбонилалкилен, низший алкоксикарбонилфенилен, низший алкилкарбонилкарбонилалкилен, низший алкиламиноалкилен, низший алкиламинофенилалкил, низший алкилкарбониламиноалкилен, низший алкилтиофенилен, низший алкилсульфонилфенилалкил и низший аминсульфонилфенилалкил;

где упомянутые арильная группа, выбранная из фенила, дифенила и нафтила, низшая гетероциклическая, низшая фенилалкильная и низшая гетероциклалкиленовая группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из низшего алкила, галогена, гидрокси, низшего галогеналкила, низшего алкокси, низшего галогеналкокси, кето, amino, нитро и циано; либо

$R^{38}$  -  $-CR^{52}R^{53}$ , где  $R^{52}$  - низший алкоксикарбонил, а  $R^{53}$  - низший алкилтиоалкилен; либо

$R^{37}$  и  $R^{38}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членный кольцевой гетероцикл;

$R^{39}$  выбран из водорода, низшего алкила, низшего алкенила, низшего алкинила, низшего циклоалкилалкилена, низшего фенилалкила, низшего алкоксикарбонилалкилена и низшего алкиламиноалкила; и

$R^{40}$  выбран из низшего алкила, низшего циклоалкила, низшего алкинила, арила, выбранного из фенила, дифенила и нафтила, низшего гетероцикла, низшего фенилалкила, низшего циклоалкилалкилена, низшего циклоалкенилалкилена, низшего циклоалкиларилена, низшего циклоалкилциклоалкила, низшего гетероциклалкилена, низшего алкилфенилена, низшего алкилфенилалкила, низшего фенилалкилфенилена, низшего алкилгетероцикла, низшего алкилгетероциклалкилена, низшего алкилгетероциклфенилена, низшего фенилалкилгетероцикла, низшего алкоксиалкилена, низшего алкоксифенилена, низшего алкоксифенилалкила, низшего алкоксигетероцикла, низшего алкоксиалкоксифенилена, низшего феноксифенилена, низшего фенилалкоксифенилена, низшего алкоксигетероциклалкилена, низшего феноксиалкоксифенилена, низшего алкоксикарбонилалкилена, низшего алкоксикарбонилгетероцикла, низшего алкоксикарбонилгетероциклалкилена, низшего аминалоалкила, низшего алкиламиноалкилена, низшего фениламинокарбонилалкилена, низшего алкоксифениламинокарбонилалкилена, низшего аминалокарбонилалкилена, низшего алкиламинокарбонилалкилена, низшего фенилкарбонилалкилена, низшего алкоксикарбонилфенилена, низшего феноксикарбонилфенилена, низшего фенилкарбонилфенилена, низшего фенилкарбонилфенилена, низшего алкилкарбонилфенилена, низшего алкоксикарбонил-

гетероциклилфенилена, низшего алкоксикарбонилалкоксифенилена, низшего гетероциклилкарбонилалкилфенилена, низшего алкилтиоалкилена, циклоалкилтиоалкилена, низшего алкилтиофенилена, низшего фенилалкилтиофенилена, низшего гетероциклилтиофенилена, низшего фенилтиоалкилфенилена, низшего фенилсульфониламиноалкилена, низшего алкилсульфонилфенилена, низшего алкиламиносульфонилфенилена;

где упомянутые низший алкил, низший циклоалкил, арил, выбранный из фенила, дифенила и нафтила, низший гетероциклил, низший фенилалкил, низший гетероциклилалкилен, низший алкилгетероциклилфенилен, низший алкоксифенилен, низший фенилоксифенилен, низший фениламинокарбонилалкилен, низший феноксикарбонилфенилен, низший фенилкарбонилфенилен, низший алкилтиофенилен, низший гетероциклилтиофенилен, низший фенилтиоалкилфенилен и низший алкилсульфонилфенилен факультативно замещены одним или несколькими радикалами, независимо выбранными из низшего алкила, галогена, низшего галогеналкила, низшего алкокси, кето, amino, нитро и циано; либо

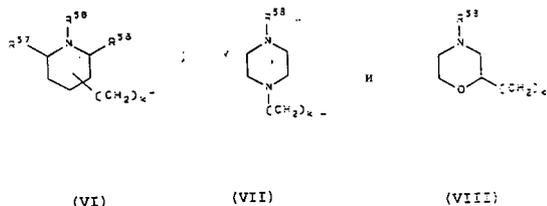
$R^{40}$  -  $-CHR^{46}R^{47}$ , где  $R^{46}$  - низший алкоксикарбонил, а  $R^{47}$  выбран из низшего фенилалкила, низшего фенилалкоксиалкилена, низшего гетероциклилалкилена, низшего алкилгетероциклилалкилена, низшего алкоксикарбонилалкилена, низшего алкилтиоалкилена и низшего фенилалкилтиоалкилена,

где упомянутые фенилалкильные и гетероциклилные группы факультативно замещены одним или несколькими радикалами, независимо выбранными из низшего алкила и нитро; либо

$R^{39}$  и  $R^{40}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членный кольцевой гетероцикл, где указанный гетероцикл факультативно замещен одним или несколькими радикалами, независимо выбранными из низшего алкила, арила, выбранного из фенила, дифенила и нафтила, гетероциклила, гетероциклилалкилена, низшего алкилгетероциклилалкилена, низшего феноксиалкилена, низшего алкоксифенилена, низшего алкилфеноксиалкилена, низшего алкилкарбонила, низшего алкоксикарбонила, низшего фенилалкоксикарбонила, низшего алкиламино и низшего алкоксикарбониламино;

где упомянутые арил, выбранный из фенила, дифенила и нафтила, низший гетероциклилалкилен и низший феноксиалкилен факультативно замещены одним или несколькими радикалами, независимо выбранными из галогена, низшего алкила и низшего алкокси; либо

$R^2$  выбирают из группы, состоящей из



где  $k$  - целое число от 0 до 2;

$R^{56}$  - водород либо низший алкил; и

$R^{57}$  - водород либо низший алкил; и

$R^{58}$  выбирают из группы, включающей водород, низший алкил, низший фенилалкил, арил, выбранный из фенила, дифенила и нафтила, низший гетероциклил, низший гетероциклилалкил, низший алкоксикарбонил, низший алкилсульфонил, низший фенилалкилсульфонил, низший фенилсульфонил,  $-C(O)R^{59}$ ,  $-SO_2R^{60}$  и  $-C(O)NHR^{61}$ ;

где  $R^{59}$  выбирают из группы, включающей низший алкил, низший галогеналкил, низший циклоалкил, арил, выбранный из фенила, дифенила и нафтила, низший гетероциклил, низший алкилфенилен, низший фенилалкил, низший алкилгетероциклил, низший алкокси, низший алкенокси, низший фенилалкокси, низший алкоксиалкилен, низший алкоксифенилен, низший алкоксифенилалкил;

где упомянутые арильная группа, выбранная из фенила, дифенила и нафтила, низшая гетероциклилная и низшая фенилалкильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из низшего алкила, галогена, гидрокси, низшего галогеналкила, низшего алкокси, низшего галогеналкокси, кето, amino, нитро и циано; и

где  $R^{60}$  выбирают из группы, включающей низший алкил, арил, выбранный из фенила, дифенила и нафтила, низший гетероциклил, низший алкилфенилен, низший алкилгетероциклил, низший фенилалкил, низший гетероциклилгетероциклил, низший алкоксифенилен, низший алкиламино, низший алкиламинофенилен, низший алкилсульфонилфенилен и низший фенилсульфонилгетероциклил;

где упомянутые арильная группа, выбранная из фенила, дифенила и нафтила, низшая гетероциклилная и низшая фенилалкильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из низшего алкила, галогена, гидрокси, низшего галогеналкила, низшего алкокси, низшего галогеналкокси, кето, amino, нитро и циано; и

где  $R^{61}$  выбирают из низшего алкила, арила, выбранного из фенила, дифенила и нафтила, низшего алкилфенилена и низшего алкоксифенилена; где упомянутая арильная группа факультативно замещена одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из низшего алкила, галогена, гидрокси, низшего галоген-

налкила, низшего алкокси, низшего галогеналкокси, кето, amino, нитро и циано; и

$R^3$  выбирают из пиридинила, пиримидинила и пуридила; где  $R^3$  факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей метилтио, метилсульфинил, метилсульфонил, фтор, хлор, бром, аминсульфонил, метил, этил, изопропил, трет-бутил, изобутил, циано, метоксикарбонил, этоксикарбонил, аминикарбонил, метилкарбониламино, трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, дихлорметил, хлорметил, гидрокси, фторфенилметил, фторфенилэтил, хлорфенилметил, хлорфенилэтил, фторфенилэтилен, хлорфенилэтилен, фторфенилпиразолил, хлорфенилпиразолил, карбокси, метокси, этокси, пропилокси, n-бутокси, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, 2-метилбутиламино, пропаргиламино, аминметил, аминоэтил, N-метил-N-фениламино, фениламино, дифениламино, бензиламино, фенетиламино, циклопропиламино, нитро, хлорсульфонил, амино, метилкарбонил, метоксикарбониламино, этоксикарбониламино, метоксифенилметиламино, N,N-диметиламиноэтиламино, гидроксипропиламино, гидроксиэтиламино, имидазолэтиламино, морфолинилэтиламино, (1-этил-2-гидрокси)этиламино, пиперидиниламино, пиридинилметиламино, фенилметилпиперидиниламино, фенилметиламино, фторфенилметиламино, фторфенилэтиламино, метиламинокарбонил, этиламинокарбонил, метилкарбонил, метоксифенилметиламино, гидразинил, 1-метилгидразинил либо  $-NR^{44}R^{45}$ , где  $R^{44}$  - метилкарбонил либо амино,  $R^{45}$  - метил, этил либо фенилметил; и

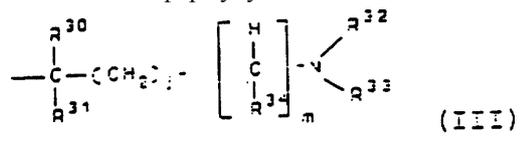
$R^4$  выбирают из группы, включающей гидрид, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопропиленил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексадиенил, фенил, дифенил, морфолинил, пирролидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил, тиенил, изотиазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, хинолил, изохинолинил, имидазолил, бензимидазолил, фурил, пирозинил, дигидропиранил, дигидропиридинил, дигидрофурил, тетрагидропиранил, тетрагидрофурил, бензофурил, дигидробензофурил и бензодиоксолил;

где циклоалкильная, циклоалкенильная, арильная и гетероциклическая группы  $R^4$  факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей метилтио, фтор, хлор, бром, метил, этил, изопропил, трет-бутил, изобутил, этинил, метокси, этокси, фенокси, бензилокси, трифторметил, фторметил, дифторметил, амино, циано, нитро, диметиламино и гидроксид.

7. Соединение, таутомер или соль по п.6,

где  $R^1$  - гидрид, метил, этил, пропаргил, гидроксипропил, диметиламиноэтил, диэтиламиноэтил либо морфолинилэтил;

$R^2$  имеет формулу



где  $j$  - 0, 1 либо 2;

$m$  - 0;

$R^{30}$  - водород; и

$R^{31}$  выбирают из водорода и низшего алкила; и

$R^{32}$  выбирают из водорода и низшего алкила; и

$R^{33}$  выбирают из низшего алкила,  $-C(O)R^{35}$ ,  $-C(O)OR^{35}$ ,  $-SO_2R^{36}$ ,  $-C(O)NR^{37}R^{38}$  и  $-SO_2NR^{39}R^{40}$ ;

где  $R^{35}$  выбирают из группы, включающей низший алкил, низший циклоалкил, фенил, низший гетероциклический, низший алкилфенилен, низший алкокси, низший алкенокси, низший алкоксиалкилен, низший феноксиалкилен и низший фенилалкоксиалкилен; где упомянутые фенильная и низшая феноксиалкиленовая группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из низшего алкила, галогена и низшего галогеналкила; и

где  $R^{36}$  выбирают из группы, включающей низший алкил, фенил, низший гетероциклический, низший алкилфенилен, фенилфенилен, низший фенилалкил, низший алкилгетероциклический, низший гетероциклическийгетероциклический, низший алкоксифенилен и низший алкиламино;

где упомянутые фенильная и низшая гетероциклическая группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из низшего алкила, галогена, гидрокси, низшего галогеналкила, низшего алкокси, низшего галогеналкокси, кето, amino, нитро и циано; и

где  $R^{37}$  - водород; и

где  $R^{38}$  выбирают из низшего алкила, фенила и низшего алкилфенилена;

где  $R^{39}$  выбран из водорода, низшего алкила, низшего алкенила, низшего алкинила, низшего циклоалкилалкилена, низшего фенилалкила, низшего алкоксикарбонилалкилена и низшего алкиламиноалкила; и

$R^{40}$  выбран из низшего алкила, низшего циклоалкила, низшего алкинила, арила, выбранного из фенила, дифенила и нафтила, низшего гетероциклического, низшего фенилалкила, низшего циклоалкилалкилена, низшего циклоалкенилалкилена, низшего циклоалкиларилена, низшего циклоалкилциклоалкила, низшего гетероциклического алкилфенилена, низшего алкилфенилалкила, низшего фенилалкилфенилена, низшего алкилгетероциклического, низшего алкилгетероциклического алкилена, низшего алкилгетероциклического фенилена, низшего алкоксиалкилена, низшего алкоксифенилена, низшего алкоксифенилалки-

ла, низшего алкоксигетероциклила, низшего алкоксиалкоксифенилена, низшего феноксифенилена, низшего фенилалкоксифенилена, низшего алкоксигетероциклилалкилена, низшего феноксиалкоксифенилена, низшего алкоксикарбонилалкилена, низшего алкоксикарбонилгетероциклила, низшего алкоксикарбонилгетероциклилкарбонилалкилена, низшего аминоалкила, низшего алкиламиноалкилена, низшего фениламинокарбонилалкилена, низшего алкоксифениламинокарбонилалкилена, низшего аминокарбонилалкилена, ариламинокарбонилалкилена, низшего алкиламинокарбонилалкилена, низшего фенилкарбонилалкилена, низшего алкоксикарбонилфенилена, низшего алкилфеноксикарбонилфенилена, низшего фенилкарбонилфенилена, низшего алкилфенилкарбонилфенилена, низшего алкоксикарбонилгетероциклилфенилена, низшего алкоксикарбонилалкоксифенилена, низшего гетероциклилкарбонилалкилфенилена, низшего алкилтиоалкилена, циклоалкилтиоалкилена, низшего алкилтиофенилена, низшего фенилалкилтиофенилена, низшего гетероциклилтиофенилена, низшего фенилтиоалкилфенилена, низшего фенилсульфониламиноалкилена, низшего алкилсульфонилфенилена, низшего алкиламиносульфонилфенилена;

где упомянутые группы низший алкил, низший циклоалкил, арил, выбранный из фенила, дифенила и нафтила, низший гетероциклил, низший фенилалкил, низший гетероциклилалкилен, низший алкилгетероциклилфенилен, низший алкоксифенилен, низший фенилоксифенилен, низший фениламинокарбонилалкилен, низший феноксикарбонилфенилен, низший фенилкарбонилфенилен, низший алкилтиофенилен, низший гетероциклилтиофенилен, низший фенилтиоалкилфенилен и низший алкилсульфонилфенилен факультативно замещены одним или несколькими радикалами, независимо выбранными из низшего алкила, галогена, низшего галогеналкила, низшего алкокси, кето, amino, нитро и циано; либо

$R^{40}$  -  $-CHR^{46}R^{47}$ , где  $R^{46}$  - низший алкоксикарбонил, а  $R^{47}$  выбран из низшего фенилалкила, низшего фенилалкоксиалкилена, низшего гетероциклилалкилена, низшего алкилгетероциклилалкилена, низшего алкоксикарбонилалкилена, низшего алкилтиоалкилена и низшего фенилалкилтиоалкилена,

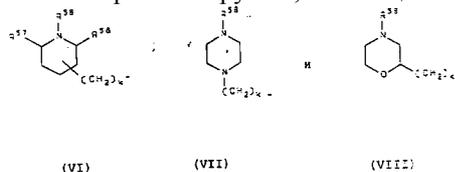
где упомянутые фенилалкильные и гетероциклильные группы факультативно замещены одним или несколькими радикалами, независимо выбранными из низшего алкила и нитро; либо

$R^{39}$  и  $R^{40}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членный кольцевой гетероцикл, где указанный гетероцикл факультативно замещен одним или несколькими радикалами, независимо выбранными

ми из низшего алкила, арила, выбранного из фенила, дифенила и нафтила, гетероциклила, гетероциклилалкилена, низшего алкилгетероциклилалкилена, низшего феноксиалкилена, низшего алкоксифенилена, низшего алкилфеноксиалкилена, низшего алкилкарбонила, низшего алкоксикарбонила, низшего фенилалкоксикарбонила, низшего алкиламино и низшего алкоксикарбониламино;

где упомянутые арил, выбранный из фенила, дифенила и нафтила, низший гетероциклилалкилен и низший феноксиалкилен факультативно замещены одним или несколькими радикалами, независимо выбранными из галогена, низшего алкила и низшего алкокси; либо

$R^2$  выбирают из группы, состоящей из



где  $k$  - целое число от 0 до 1;

$R^{56}$  - водород;

$R^{57}$  - водород; и

$R^{58}$  выбирают из  $-C(O)R^{59}$  и  $-SO_2R^{60}$ ;

где  $R^{59}$  выбирают из низшего алкила, низшего циклоалкила, фенила, низшего алкилфенилена и низшего алкоксиалкилена; где упомянутая фенильная группа факультативно замещена одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из низшего алкила, галогена, гидрокси, низшего галогеналкила, низшего алкокси, низшего галогеналкокси, кето, amino, нитро и циано; и

где  $R^{60}$  выбирают из низшего алкила; и

$R^3$  выбирают из пиридинила, пиримидинила либо хинолинила; где  $R^3$  факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей фтор, бром, метил, циано, метоксикарбонил, аминокарбонил, бензил, фенетил, ацетил, метокси, диметиламино, бензиламино, фенетиламино, аминометил, amino, гидрокси и метилкарбонил; и

$R^4$  выбирают из фенила, хинолила, дифенила, пиридинила, тиенила, фурила, дигидропиранила, бензофурила, дигидробензофурила и бензодиоксолила;

где циклоалкильная, циклоалкенильная, арильная и гетероциклильная группы  $R^4$  факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из метилтио, фтора, хлора, брома, метила, этила, метокси, этокси, фенокси, бензилокси, трифторметила, нитро, диметиламино и гидрокси.

8. Соединение, таутомер или соль по п. 7,

где  $R^1$  - гидрид либо метил; и

$R^3$  выбирают из пиридинила, пиримидинила либо хинолинила; где  $R^3$  факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включаю-

шей фтор, бром, метил, циано, метоксикарбонил, аминокарбонил, бензил, фенетил, ацетил, метокси, диметиламино, бензиламино, фенетиламино, аминометил, амино, гидроксид и метилкарбонил; и

$R^4$  выбирают из фенила, который факультативно замещают одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из метилтио, фтора, хлора, брома, метила, этила, метокси, этокси, фенокси, бензилокси, трифторметила, нитро, диметиламино и гидроксид.

9. Соединение, таутомер или соль по п.1, где  $R^1$  - гидрид.

10. Соединение, таутомер или соль по п.2, где  $R^1$  - гидрид.

11. Соединение, таутомер или соль по п.3, где  $R^1$  - гидрид.

12. Соединение, таутомер или соль по п.6, где  $R^1$  - гидрид.

13. Соединение, таутомер или соль по п.3, где  $R^1$  - метил либо этил.

14. Соединение, таутомер или соль по п.6, где  $R^1$  - метил либо этил.

15. Соединение, таутомер или соль по п.2, где  $R^2$  - гидрид.

16. Соединение, таутомер или соль по п.3, где  $R^2$  - гидрид.

17. Соединение, таутомер или соль по п.2, где  $R^4$  - факультативно замещенный фенил.

18. Соединение, таутомер или соль по п.3, где  $R^4$  - факультативно замещенный фенил.

19. Соединение, таутомер или соль по п.6, где  $R^4$  - факультативно замещенный фенил.

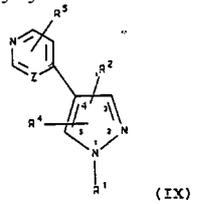
20. Соединение, таутомер или соль по п.2, где  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбирают из гидрида, метила и этила.

21. Соединение, таутомер или соль по п.3, где  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбирают из гидрида, метила и этила.

22. Соединение, таутомер или соль по п.2, где  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбирают из гидрида, метила и этила; а  $R^4$  - факультативно замещенный фенил.

23. Соединение, таутомер или соль по п.3, где  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбирают из гидрида, метила и этила; а  $R^4$  - факультативно замещенный фенил.

24. Соединение, таутомер или соль по п.1, имеющее формулу IX



где Z представляет собой атом углерода либо атом азота; и

$R^1$  выбирают из группы, включающей гидрид, низший алкил, низший гидроксикал, низший алкинил, низший гетероцикл, низший

аралкил, низший аминоалкил и низший алкиламиноалкил; и

$R^2$  выбирают из гидрида, низшего алкила, арила, выбранного из фенила, дифенила и нафтила, 5- либо 6-членного гетероцикла, выбранного из пиперидинила, пиперазинила, имидазолила, пиридинила и морфолинила, низшего галогеналкила, низшего гидроксикала, низшего алкоксикарбонила, низшего алкиламино, низшего алкиламиноалкила, фениламино, низшего аралкила, низшего аралкиламино, низшего алкиламиноалкиламино, низшего аминокала, низшего аминокаламино, низшего гетероциклилалкила, низшего гетероциклилалкиламино, низшего алкилгетероциклила, низшего карбоксициклоалкила, низшего карбоксиалкиламино, низшего алкоксиалкиламино, низшего алкоксикарбониламиноалкиламино, низшего гетероциклилкарбонила, низшего алкоксикарбонилгетероциклила и низшего алкоксикарбонилгетероциклилкарбонила;

где арильная и гетероциклическая группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из галогена, низшего алкила, кето, аралкила, карбокси, низшего алкиламиноалкиламино, низшего алкиламино, низшего гетероциклилалкиламино, низшего алкилкарбонила и низшего алкоксикарбонила; либо

$R^2$  -  $-CR^{41}R^{42}$ , где  $R^{41}$  - фенил,  $R^{42}$  - гидроксид; и

$R^4$  выбирают из группы, включающей гидрид, низший циклоалкил, низший циклоалкенил, низший циклоалкилдиенил, 5-10-членный гетероцикл и арил, выбранный из фенила, дифенила, нафтила; где  $R^4$  факультативно замещен в положении замещения одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из галогена, низшего алкила, низшего алкокси, арилокси, низшего аралкокси, низшего галогеналкила, низшего алкилтио, низшего алкиламино, нитро и гидроксид; и

$R^5$  выбирают из группы, включающей водород, галоген, амино, циано, аминокарбонил, низший алкил, низший алкокси, гидроксид, низший аминоалкил, низший аралкил, низший аралкилокси, низший аралкиламино, низший алкоксикарбонил, низший алкиламино, низший алкилкарбонил, низший аралкенил, низший арилгетероциклил, карбокси, низший циклоалкиламино, низший алкоксикарбониламино, низший алкоксиаралкиламино, низший алкиламиноалкиламино, низший гетероциклиламино, низший гетероциклилалкиламино, низший аралкилгетероциклиламино, низший алкиламинокарбонил, низший алкоксиаралкиламино, гидразинил, низший алкилгидразинил и  $-NR^{44}R^{45}$ , где  $R^{44}$  - низший алкилкарбонил либо амино и  $R^{45}$  - низший алкил либо низший фенилалкил;

где указанный гетероарил представляет собой ненасыщенное, содержащее гетероатом кольцо, состоящее из атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома, выбранного из группы, состоящей из азота, серы и кислорода;

и где низший алкил имеет от одного до десяти атомов углерода; низший циклоалкенил имеет от четырех до восьми атомов углерода; низший алкиламинокарбонил включает в себя алкил, имеющий от одного до десяти атомов углерода; и в других указанных низших радикалах алкил имеет от одного до шести атомов углерода, алкенил имеет от двух до шести атомов углерода, алкинил имеет от двух до шести атомов углерода, циклоалкил представляет собой 3-8-членный циклоалкил, арил представляет собой моноциклический арил и гетероцикл представляет собой 4-8-членный гетероцикл.

25. Соединение, таутомер или соль по п.24, где  $R^1$  выбирают из гидрида, метила, этила, гидроксиэтила и пропаргила;

$R^2$  выбирают из группы, включающей гидрид, метил, этил, пропил, фенил, трифторметил, гидроксиэтил, метоксикарбонилэтил, этоксикарбонилэтил, N-метиламино, N,N-диметиламино, N-этиламино, N,N-диэтиламино, N-пропиламино, N-фениламино, аминометил, аминоэтил, аминоэтиламино, аминопропиламино, пропаргиламино, бензиламино, диметиламинопропиламино, морфолинилпропиламино, морфолинилэтиламино, пиперидинил, пиперазинил, имидазол, морфолинил, пиридинил, карбоксиметиламино, метоксиэтиламино, (1,1-диметил)этилкарбонил, (1,1-диметил)этилкарбониламинопропиламино, (1,1-диметил)этилкарбониламиноэтиламино, пиперазинилкарбонил и 1,1-диметилэтилпиперазинилкарбонил;

где фенильная, пиперидинильная, пиперазинильная, имидазолильная, морфолинильная и пиридинильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, кето, метила, этила, трифторметила, бензила, метокси, метоксикарбонила, этоксикарбонила и (1,1-диметил)этоксикарбонила; и

$R^4$  выбирают из группы, включающей циклогексил, циклогексен, циклогексадиенил, фенил, хинолил, дифенил, пиридинил, тиенил, фурил, дигидропиранил, бензофурил, дигидробензофурил и бензодиоксолил; где  $R^4$  факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из метилтио, фтора, хлора, брома, метила, этила, метокси, этокси, фенокси, бензилокси, трифторметила, нитро, диметиламино и гидрокси; и

$R^5$  выбирают из группы, включающей водород, фтор, хлор, бром, метил, фторфенилэтил, фторфенилэтилен, фторфенилпиразолил, циано, метоксикарбонил, аминокарбонил, ацетил, гидроксикарбонил, метокси, метиламино, диметиламино, 2-метилбутиламино, этиламино, диме-

тиламиноэтиламино, гидроксипропиламино, гидроксипропиламино, имидазолиламино, морфолинилэтиламино, (1-этил-2-гидрокси)этиламино, пиперидиниламино, пиридинилметиламино, фенилметилпиперидиниламино, аминометил, циклопропиламино, амино, гидрокси, метилкарбонил, этоксикарбониламино, метоксифенилметиламино, фенилметиламино, фторфенилметиламино, фторфенилэтиламино, метиламинокарбонил, гидразинил, 1-метилгидразинил и  $-NR^{44}R^{45}$ , где  $R^{44}$  - метилкарбонил либо амино и  $R^{45}$  - метил либо бензил.

26. Соединение, таутомер или соль по п.24, где  $R^1$  - гидрид.

27. Соединение, таутомер или соль по п.25, где  $R^1$  - гидрид.

28. Соединение, таутомер или соль по п.24, где  $R^1$  - низший алкил.

29. Соединение, таутомер или соль по п.25, где  $R^1$  - низший алкил.

30. Соединение, таутомер или соль по п.24, где  $R^2$  - гидрид.

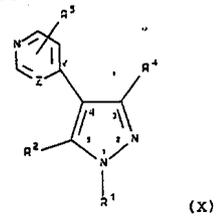
31. Соединение, таутомер или соль по п.25, где  $R^2$  - гидрид.

32. Соединение, таутомер или соль по п.24, где  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбирают из гидрида, метила и этила.

33. Соединение, таутомер или соль по п.25, где  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбирают из гидрида, метила и этила.

34. Соединение, таутомер или соль по п.25, где Z представляет собой атом углерода.

35. Соединение, таутомер или соль по п.1, причем это соединение соответствует по структуре формуле X



где Z представляет собой атом углерода либо атом азота; и

$R^1$  выбирают из низшего алкила, низшего гидроксикалкила, низшего алкинила, низшего аминоалкила и низшего алкиламиноалкила; и

$R^2$  выбирают из группы, включающей гидрид, низший алкил, арил, выбранный из фенила, дифенила и нафтила, 5- либо 6-членный гетероцикл, выбранный из пиперидинила, пиперазина, имидазолила, пиридинила и морфолинила, низший галогеналкил, низший гидроксикалкил, низший алкоксикарбонил, низший алкиламино, низший алкиламиноалкил, фениламино, низший аралкил, низший аралкиламино, низший алкиламиноалкиламино, низший аминоалкил, низший аминоалкиламино, низший алкиниламино, низший гетероциклиламино, низший гетероциклилалкил, низший гетероциклилалкиламино, низший алкилгетероцикл, низший карбоксициклоалкил, низший карбоксиалкиламино,

низший алкоксиалкиламино, низший алкоксикарбониламиноалкиламино, низший гетероциклилкарбонил, низший алкоксикарбонилгетероциклил и низший алкоксикарбонилгетероциклилкарбонил;

где арильная и гетероциклильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из галогена, низшего алкила, кето, аралкила, карбокси, низшего алкиламиноалкиламино, низшего алкиниламино, низшего гетероциклилалкиламино, низшего алкилкарбонила и низшего алкоксикарбонила; либо

$R^2$  -  $-CR^{41}R^{42}$ , где  $R^{41}$  - фенил,  $R^{42}$  - гидрокси; и

$R^4$  выбирают из 5-10-членного гетероарила и арила, выбранного из фенила, дифенила и нафта; где  $R^4$  факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из галогена, низшего алкила, низшего алкокси, арилокси, низшего аралкокси, низшего галогеналкила, низшего алкилтио, низшего алкиламино, нитро и гидрокси; и

$R^5$  выбирают из группы, включающей водород, галоген, amino, циано, аминокарбонил, низший алкил, низший алкокси, гидрокси, низший аминоалкил, низший аралкил, низший аралкилокси, низший аралкиламино, низший алкоксикарбонил, низший алкиламино, низший алкилкарбонил, низший аралкенил, низший арилгетероциклил, карбокси, низший циклоалкиламино, низший алкоксикарбониламино, низший алкоксиаралкиламино, низший алкиламиноалкиламино, низший гетероциклиламино, низший гетероциклилалкиламино, низший аралкилгетероциклиламино, низший алкиламинокарбонил, низший алкоксиаралкиламино, гидразинил, низший алкилгидразинил и  $-NR^{44}R^{45}$ , где  $R^{44}$  - низший алкилкарбонил либо amino и  $R^{45}$  - низший алкил либо низший фенилалкил;

где указанный гетероарил представляет собой ненасыщенное, содержащее гетероатом кольцо, состоящее из атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома, выбранного из группы, состоящей из азота, серы и кислорода;

и где низший алкил имеет от одного до десяти атомов углерода; низший алкиламинокарбонил включает в себя алкил, имеющий от одного до десяти атомов углерода; и в других указанных низших радикалах алкил имеет от одного до шести атомов углерода, алкенил имеет от двух до шести атомов углерода, алкинил имеет от двух до шести атомов углерода, циклоалкил представляет собой 3-8-членный циклоалкил, арил представляет собой моноциклический арил и гетероциклил представляет собой 4-8-членный гетероциклил.

36. Соединение, таутомер или соль по п.35, где  $R^1$  выбирают из метила, этила, гидроксиэтила и пропаргила; и

$R^2$  выбирают из группы, включающей метил, этил, пропил, фенил, трифторметил, гидроксиэтил, метоксикарбонилэтил, этоксикарбонилэтил, N-метиламино, N,N-диметиламино, N-этиламино, N,N-диэтиламино, N-пропиламино, N-фениламино, аминометил, аминоэтил, аминоэтиламино, аминопропиламино, пропаргиламино, бензиламино, пиперидиниламино, диметиламиноэтиламино, диметиламинопропиламино, морфолинилпропиламино, морфолинилэтиламино, пиперидинил, пиперазинил, имидазол, морфолинил, пиридинил, N-метилпиперазинил, карбоксиметиламино, метоксиэтиламино, (1,1-диметил)этилкарбонил, (1,1-диметил)этилкарбониламинопропиламино, (1,1-диметил)этилкарбониламиноэтиламино, пиперазинилкарбонил и 1,1-диметилэтилпиперазинилкарбонил; где фенильная, пиперидинильная, пиперазинильная, имидазолильная, морфолинильная и пиридинильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, кето, метила, этила, трифторметила, бензила, метокси, метоксикарбонила, этоксикарбонила и (1,1-диметил)этоксикарбонила; и

$R^4$  выбирают из группы, включающей фенил, хинолил, дифенил, пиридинил, тиенил, фурил, дигидропиранил, бензофурил, дигидробензофурил и бензодиоксолил; где  $R^4$  факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из метилтио, фтора, хлора, брома, метила, этила, метокси, этокси, фенокси, бензилокси, трифторметила, нитро, диметиламино и гидрокси; и

$R^5$  выбирают из группы, включающей водород, фтор, хлор, бром, метил, фторфенилэтил, фторфенилэтилен, фторфенилпиразолил, циано, метоксикарбонил, аминокарбонил, ацетил, гидрокси, карбокси, метокси, метиламино, диметиламино, 2-метилбутиламино, этиламино, диметиламиноэтиламино, гидроксипропиламино, гидроксиэтиламино, пропаргиламино, имидазолиламино, морфолинилэтиламино, (1-этил-2-гидрокси)этиламино, пиперидиниламино, пиридинилметиламино, фенилметилпиперидиниламино, аминометил, циклопропиламино, amino, гидрокси, метилкарбонил, этоксикарбониламино, метоксифенилметиламино, фенилметиламино, фторфенилметиламино, фторфенилэтиламино, метиламинокарбонил, гидразинил, 1-метилгидразинил и  $-NR^{44}R^{45}$ , где  $R^{44}$  - метилкарбонил либо amino и  $R^{45}$  - метил либо бензил.

37. Соединение, таутомер или соль по п.35, где  $R^1$  - низший алкил.

38. Соединение, таутомер или соль по п.36, где  $R^1$  - низший алкил.

39. Соединение, таутомер или соль по п.35, где  $R^2$  - гидрид.

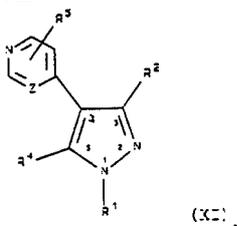
40. Соединение, таутомер или соль по п.36, где  $R^2$  - гидрид.

41. Соединение, таутомер или соль по п.35, где  $R^1$  - метил либо этил, а  $R^2$  выбирают из гидроксида, метила и этила.

42. Соединение, таутомер или соль по п.36, где  $R^1$  - метил либо этил, а  $R^2$  выбирают из гидроксида, метила и этила.

43. Соединение, таутомер или соль по п.35, где Z представляет собой атом углерода.

44. Соединение, таутомер или соль по п.1, причем это соединение соответствует по структуре формуле XI



где Z представляет собой атом углерода либо атом азота; и

$R^1$  выбирают из группы, включающей низший алкил, низший гидроксиалкил, низший алкинил, низший аминоалкил и низший алкиламиноалкил; и

$R^2$  выбирают из группы, включающей гидрид, низший алкил, арил, выбранный из фенила, дифенила и нафтила, 5- либо 6-членный гетероцикл, выбранный из пиперидинила, пиперазина, имидазолила, пиридинила и морфолина, низший галогеналкил, низший гидроксиалкил, низший алкоксикарбонил, низший алкиламино, низший алкиламиноалкил, фениламино, низший аралкил, низший аралкиламино, низший алкиламиноалкиламино, низший аминоалкил, низший аминоалкиламино, низший алкиниламино, низший гетероциклиламино, низший гетероциклилалкил, низший гетероциклилалкиламино, низший алкилгетероцикл, низший карбоксициклоалкил, низший карбоксиалкиламино, низший алкоксиалкиламино, низший алкоксикарбониламиноалкиламино, низший гетероциклилкарбонил, низший алкоксикарбонилгетероцикл и низший алкоксикарбонилгетероциклилкарбонил;

где арильная и гетероциклильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из галогена, низшего алкила, кето, аралкила, карбокси, низшего алкиламиноалкиламино, низшего алкиниламино, низшего гетероциклилалкиламино, низшего алкилкарбонила и низшего алкоксикарбонила; либо

$R^2$  -  $-CR^{41}R^{42}$ , где  $R^{41}$  - фенил,  $R^{42}$  - гидроксид; и

$R^4$  выбирают из 5-10-членного гетероарила и арила, выбранного из фенила, дифенила и нафтила; где  $R^4$  факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, низший алкил, низший алкокси, арилокси, низ-

ший аралкокси, низший галогеналкил, низший алкилтио, низший алкиламино, нитро, гидроксид; и

$R^5$  выбирают из группы, включающей водород, галоген, амино, циано, аминокарбонил, низший алкил, низший алкокси, гидроксид, низший аминоалкил, низший аралкил, низший аралкилокси, низший аралкиламино, низший алкоксикарбонил, низший алкиламино, низший алкилкарбонил, низший аралкенил, низший арилгетероцикл, карбокси, низший циклоалкиламино, низший алкоксикарбониламино, низший алкоксиаралкиламино, низший алкиламиноалкиламино, низший гетероциклиламино, низший гетероциклилалкиламино, низший аралкилгетероциклиламино, низший алкиламинокарбонил, низший алкоксиаралкиламино, гидразинил, низший алкилгидразинил и  $-NR^{44}R^{45}$ , где  $R^{44}$  - низший алкилкарбонил либо амино и  $R^{45}$  - низший алкил либо низший фенилалкил;

где указанный гетероарил представляет собой ненасыщенное, содержащее гетероатом кольцо, состоящее из атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома, выбранного из группы, состоящей из азота, серы и кислорода;

и где низший алкил имеет от одного до десяти атомов углерода; низший алкиламинокарбонил включает в себя алкил, имеющий от одного до десяти атомов углерода;

и в других указанных низших радикалах алкил имеет от одного до шести атомов углерода, алкенил имеет от двух до шести атомов углерода, алкинил имеет от двух до шести атомов углерода, циклоалкил представляет собой 3-8-членный циклоалкил, арил представляет собой моноциклический арил и гетероцикл, представляющий собой 4-8-членный гетероцикл.

45. Соединение, таутомер или соль по п.44, где

$R^1$  выбирают из метила, этила, гидроксиэтила и пропаргила;

$R^2$  выбирают из группы, включающей метил, этил, пропил, фенил, трифторметил, гидроксипропил, метоксикарбонилэтил, этоксикарбонилэтил, N-метиламино, N,N-диметиламино, N-этиламино, N,N-диэтиламино, N-пропиламино, N-фениламино, аминметил, аминоэтил, аминоэтиламино, аминопропиламино, пропаргиламино, бензиламино, диметиламинопропиламино, морфолинилпропиламино, морфолинилэтиламино, пиперидинил, пиперазинил, имидазолил, морфолинил, пиридинил, карбоксиметиламино, метоксиэтиламино, (1,1-диметил)этилкарбонил, (1,1-диметил)этилкарбониламинопропиламино, (1,1-диметил)этилкарбониламиноэтиламино, пиперазинилкарбонил и 1,1-диметилэтилпиперазинилкарбонил;

где фенильная, пиперидинильная, пиперазинильная, имидазолильная, морфолинильная и пиридинильная группы факультативно замеще-

ны одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, кето, метила, этила, трифторметила, бензила, метокси, метоксикарбонила, этоксикарбонила и (1,1-диметил)этоксикарбонила;

$R^4$  выбирают из группы, включающей фенил, хинолил, дифенил, пиридинил, тиенил, фурил, дигидропиранил, бензофурил, дигидробензофурил и бензодиоксолил; где  $R^4$  факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из метилтио, фтора, хлора, брома, метила, этила, метокси, этокси, фенокси, бензилокси, трифторметила, нитро, диметиламино и гидроксид; и

$R^5$  выбирают из группы, включающей водород, фтор, хлор, бром, метил, фторфенилэтил, фторфенилэтилен, фторфенилпиразолил, циано, метоксикарбонил, аминокарбонил, ацетил, гидроксид, карбокси, метокси, метиламино, диметиламино, 2-метилбутиламино, этиламино, диметиламиноэтиламино, гидроксипропиламино, гидроксидэтиламино, имидазолиламино, морфолинэтиламино, (1-этил-2-гидрокси)этиламино, пиперидиниламино, пиридинилметиламино, фенилметилпиперидиниламино, аминометил, циклопропиламино, амино, гидроксид, метилкарбонил, этоксикарбониламино, метоксифенилметиламино, фенилметиламино, фторфенилметиламино, фторфенилэтиламино, метиламинокарбонил, гидразинил, 1-метилгидразинил и  $-NR^{44}R^{45}$ , где  $R^{44}$  - метилкарбонил либо амино и  $R^{45}$  - метил либо бензил.

46. Соединение, таутомер или соль по п.44, где  $R^1$  - низший алкил.

47. Соединение, таутомер или соль по п.45, где  $R^1$  - низший алкил.

48. Соединение, таутомер или соль по п.44, где  $R^2$  - гидрид.

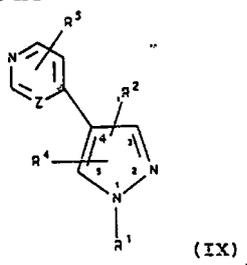
49. Соединение, таутомер или соль по п.45, где  $R^2$  - гидрид.

50. Соединение, таутомер или соль по п.44, где  $R^1$  - метил либо этил, а  $R^2$  выбирают из гидрида, метила и этила.

51. Соединение, таутомер или соль по п.45, где  $R^1$  - метил либо этил, а  $R^2$  выбирают из гидрида, метила и этила.

52. Соединение, таутомер или соль по п.44, где Z представляет собой атом углерода.

53. Соединение, таутомер или соль по п.1, причем это соединение соответствует по структуре формуле IX



где Z представляет собой атом углерода либо атом азота; и

$R^1$  выбирают из группы, включающей гидрид, низший алкил, низший гидроксидалкил, низший алкинил, низший аминоалкил и низший алкиламиноалкил; и

$R^2$  выбирают из группы, включающей гидрид, низший алкил, арил, выбранный из фенила, дифенила и нафтила, 5- либо 6-членный гетероцикл, выбранный из пиперидинила, пиперазина, имидазолила, пиридинила и морфолина, низший галогеналкил, низший гидроксидалкил, низший алкоксикарбонил, низший алкиламино, низший алкиламиноалкил, фениламино, низший аралкил, низший аралкиламино, низший алкиламиноалкиламино, низший аминалкил, низший аминалкиламино, низший гетероциклиламино, низший гетероциклилалкиламино, низший алкилгетероцикл, низший карбоксициклоалкил, низший карбоксиалкиламино, низший алкоксиалкиламино, низший алкоксикарбониламиноалкиламино, низший гетероциклкарбонил, низший алкоксикарбонилгетероцикл и низший алкоксикарбонилгетероциклкарбонил;

где арильная и гетероциклическая группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из галогена, низшего алкила, кето, аралкила, карбокси, низшего алкиламиноалкиламино, низшего алкиниламино, низшего гетероциклилалкиламино, низшего алкилкарбонила, низшего гидроксидалкилкарбонила и низшего алкоксикарбонила; либо

$R^2$  -  $-CR^{41}R^{42}$ , где  $R^{41}$  - фенил,  $R^{42}$  - гидроксид; и

$R^4$  - фенил, факультативно замещенный одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, низший алкил, низший алкоксид, арилоксид, низший аралкоксид, низший галогеналкил, низший алкилтио, низший алкиламино, нитро и гидроксид; и

$R^5$  выбирают из группы, включающей водород, галоген, амино, циано, аминокарбонил, низший алкил, низший алкоксид, гидроксид, низший аминалкил, низший аралкил, низший аралкилоксид, низший аралкиламино, низший алкоксикарбонил, низший алкиламино, низший алкилкарбонил, низший аралкенил, низший арилгетероцикл, карбокси, низший циклоалкиламино, низший алкоксикарбониламино, низший алкоксиаралкиламино, низший алкиламиноалкиламино, низший гетероциклиламино, низший гетероциклилалкиламино, низший аралкилгетероциклиламино, низший алкиламинокарбонил, низший алкоксиаралкиламино, гидразинил, низший алкилгидразинил и  $-NR^{44}R^{45}$ , где  $R^{44}$  - низший алкилкарбонил либо амино и  $R^{45}$  - низший алкил либо низший фенилалкил;

где указанный гетероарил представляет собой ненасыщенное, содержащее гетероатом

кольцо, состоящее из атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома, выбранного из группы, состоящей из азота, серы и кислорода;

и где низший алкил имеет от одного до десяти атомов углерода; низший алкиламинокарбонил включает в себя алкил, имеющий от одного до десяти атомов углерода;

и в других указанных низших радикалах алкил имеет от одного до шести атомов углерода, алкинил имеет от двух до шести атомов углерода, циклоалкил представляет собой 3-8-членный циклоалкил, арил представляет собой моноциклический арил и гетероцикл, представляющий собой 4-8-членный гетероцикл.

54. Соединение, таутомер или соль по п.53, где  $R^1$  выбирают из гидрида, метила, этила, гидроксипропила и пропаргила;

$R^2$  выбирают из группы, включающей метил, этил, пропил, фенил, трифторметил, гидроксипропил, метоксикарбонилэтил, этоксикарбонилэтил, N-метиламино, N,N-диметиламино, N-этиламино, N,N-диэтиламино, N-пропиламино, N-фениламино, аминометил, аминоэтил, аминоэтиламино, аминопропиламино, пропаргиламино, бензиламино, диметиламинопропиламино, морфолинилпропиламино, морфолинилэтиламино, пиперидинил, пиперазинил, имидазол, морфолинил, пиридинил, карбоксиметиламино, метоксиэтиламино, (1,1-диметил)этилкарбонил, (1,1-диметил)этилкарбониламинопропиламино, (1,1-диметил)этилкарбониламиноэтиламино, пиперазинилкарбонил и 1,1-диметилэтилпиперазинилкарбонил; где фенильная, пиперидинильная, пиперазинильная, имидазолильная, морфолинильная и пиридинильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из фтора, хлора, брома, кето, метила, этила, трифторметила, бензила, метокси, метоксикарбонила, этоксикарбонила и (1,1-диметил)этоксикарбонила;

$R^4$  - фенил, факультативно замещенный одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из метилтио, фтора, хлора, брома, метила, этила, метокси, этокси, фенокси, бензилокси, трифторметила, нитро, диметиламино и гидроксид; и

$R^5$  выбирают из группы, включающей водород, фтор, хлор, бром, метил, фторфенилэтил, фторфенилэтилен, фторфенилпиразолил, циано, метоксикарбонил, аминакарбонил, ацетил, гидроксипропил, карбокси, метокси, метиламино, диметиламино, 2-метилбутиламино, этиламино, диметиламиноэтиламино, гидроксипропиламино, гидроксипропиламино, имидазолиламино, морфолинилэтиламино, (1-этил-2-гидрокси)этиламино, пиперидиниламино, пиридинилметиламино, фенилметилпиперидиниламино, аминометил, циклопропиламино, амино, гидроксид, метилкарбонил, этоксикарбониламино, метоксифенилме-

тиламино, фенилметиламино, фторфенилметиламино, фторфенилэтиламино, метиламинокарбонил, гидразинил, 1-метилгидразинил и  $-NR^{44}R^{45}$ , где  $R^{44}$  - метилкарбонил либо амино и  $R^{45}$  - метил либо бензил.

55. Соединение, таутомер или соль по п.53, где  $R^1$  - гидрид либо низший алкил.

56. Соединение, таутомер или соль по п.54, где  $R^1$  - гидрид либо низший алкил.

57. Соединение, таутомер или соль по п.53, где  $R^1$  - гидрид.

58. Соединение, таутомер или соль по п.54, где  $R^1$  - гидрид.

59. Соединение, таутомер или соль по п.53, где  $R^2$  - гидрид.

60. Соединение, таутомер или соль по п.54, где  $R^2$  - гидрид.

61. Соединение, таутомер или соль по п.53, где  $R^4$  - фенил, замещенный одним либо несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей фтор, хлор либо бром.

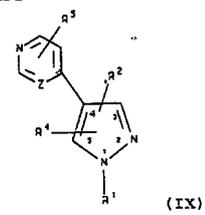
62. Соединение, таутомер или соль по п.54, где  $R^4$  - фенил, замещенный одним либо несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей фтор, хлор либо бром.

63. Соединение, таутомер или соль по п.53, где  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбирают из гидрида, метила и этила.

64. Соединение, таутомер или соль по п.54, где  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбирают из гидрида, метила и этила.

65. Соединение, таутомер или соль по п.53, где Z представляет собой атом углерода.

66. Соединение, таутомер или соль по п.1, причем это соединение соответствует по структуре формуле IX



где Z представляет собой атом углерода либо атом азота; и

$R^1$  выбирают из гидрида, низшего алкила, низшего гидроксипропила и низшего алкинила; и

$R^2$  выбирают из гидрида и низшего алкила; и

$R^4$  выбирают из фенила и бензодиоксилила; где фенил факультативно замещен одним либо несколькими галогеновыми радикалами; и  $R^5$  выбирают из гидрида, галогена и алкилгидразинила;

где низший алкил имеет от одного до десяти атомов углерода; и в других указанных низших радикалах алкил имеет от одного до шести атомов углерода, а алкинил имеет от двух до шести атомов углерода.

67. Соединение, таутомер или соль по п.66,

где Z представляет собой атом углерода; и

R<sup>1</sup> выбирают из гидрида, метила, гидроксиэтила и пропаргила; и

R<sup>2</sup> - гидрид; и

R<sup>4</sup> выбирают из фенила и бензодиоксиолила; где фенил факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, которые независимо выбирают из хлора, фтора и брома; и R<sup>5</sup> выбирают из гидрида, фтора и 1-метилгидразинила.

68. Соединение, таутомер или соль по п.67, где Z представляет собой атом углерода; и R<sup>1</sup> выбирают из гидрида и метила; и

R<sup>2</sup> - гидрид; и

R<sup>4</sup> выбирают из фенила, который факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, которые независимо выбирают из хлора, фтора и брома; и R<sup>5</sup> выбирают из гидрида и фтора.

69. Соединение, таутомер или соль по п.1, причем это соединение выбрано из группы, в состав которой входят

4-[5-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин;

4-[5-метил-3-(2-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-(4-фторфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[5-метил-3-(4-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[5-метил-3-[4-(метилтио)фенил]-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-(4-хлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-метил-5-(3-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[5-(2,5-диметилфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[5-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-метил-5-(4-феноксифенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[5-[(1,1'-дифенил)-4-ил]-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-метил-5-[3-(феноксифенил)]-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-метил-5-[3-(фенилметокси)фенил]-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-метил-5-[2-(фенилметокси)фенил]-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

2-[3-метил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-4-ил]фенол;

3-[3-метил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-4-ил]фенол;

1-гидрокси-4-(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридиний;

5-(4-фторфенил)-N,N-диметил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин;

5-(4-фторфенил)-N-фенил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин;

4-[5-(4-фторфенил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[5-(3-метилфенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-5-ил]пиридин;

4-(5-циклогексил)-3-метил-1Н-пиразол-4-илпиридин;

4-[5-(3-фтор-5-метоксифенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[5-(3-метилфенил)-3-пропил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[(3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил]пиридин;

4-[3,5-бис(3-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[4-метил-2-(2-трифторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-(2-хлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[5-метил-3-(2,4-диметилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[5-(4-хлорфенил)-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-(3-фтор-2-метилфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-(3,5-диметилфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-(3,5-диметоксифенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[5-метил-3-(3-нитрофенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

N,N-диметил-4-[5-метил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-4-ил]бензоламин;

4-[3-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-(4-бромфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-(2-фторфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-(3-фторфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-метил-5-[3-(трифторметил)фенил]-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-(3-этил-4-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин;

4-[5-(3-метоксифенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-этил-5-(3-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[5-(3,4-дифторфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[5-(3-этоксифенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-метил-5-[4-(трифторметил)фенил]-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-метил-5-(3-тиенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[5-(2,4-дихлорфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[5-(3-хлорфенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[5-(3-хлор-4-метоксифенил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 этил 3-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-5-пропаноат;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1-метилпиразол-4-ил]пиридин;  
 5-(4-хлорфенил)-N-фенил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин;  
 5-(4-хлорфенил)-N-метил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин;  
 5-(4-хлорфенил)-N,N-диметил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин дигидрат;  
 5-(3-фторфенил)-N,N-диметил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин;  
 N,N-диметил-5-(3-метилфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин;  
 N-метил-5-(3-метилфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин;  
 N-этил-5-(3-метилфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин;  
 N,N-диэтил-5-(3-метилфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин;  
 5-(4-хлорфенил)-N,N-диэтил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин;  
 4-[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]морфолин;  
 5-(4-хлорфенил)-N-пропил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин;  
 5-(4-хлорфенил)-N-(фенилметил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин гидрат (2:1);  
 5-(4-хлорфенил)-N-(2-метоксиэтил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-амин моногидрат;  
 1,1-диметилэтил-4-[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]-1-пиперазинкарбоксилат;  
 1-[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]пиперазина тригидрохлорид;  
 1-[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]-4-метилпиперазин;  
 1,1-диметилэтил-4-[5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]-1-пиперазинкарбоксилат;  
 1-[5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]пиперазина тригидрохлорид;  
 1-[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]пиперазин;  
 N-[5-(4-хлорфенил)-4-[2-(фенилметил)амино-4-пиридинил]-1Н-пиразол-3-ил]-1,3-пропандиамина тригидрохлорид;  
 1-[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]-4-(фенилметил)пиперазин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-5-(1-пиперазинил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидина дигидрохлорид;  
 1,1-диметилэтил-3-[[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]амино]пропил]карбамат;  
 N-[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]-1,3-пропандиамина тригидрохлорида моногидрат;  
 1,1-диметилэтил [2-[[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]амино]этил]карбамат;

1,1-диметилэтил 4-[5-(4-хлорфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]-1-пиперазинкарбоксилат;  
 1,1-диметилэтил 4-[5-(4-фторфенил)-4-(4-пиримидинил)-1Н-пиразол-3-ил]-1-пиперазинкарбоксилат;  
 1,1-диметилэтил [3-[[5-(4-хлорфенил)-4-(2-фтор-4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]амино]пропил]карбамат;  
 1-[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]-4-этилпиперазин;  
 N-[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]-1,2-этандиамин;  
 4-[3-(2,6-дифторфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(3-этилфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(3-хлорфенил)-5-этил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-этил-5-(3-этилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(4-хлорфенил)-5-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-циклопропил-5-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[5-(циклопропил)-3-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 5-циклопропил-3-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-1-этанол;  
 3-(4-фторфенил)-5-(2-метокси-4-пиридинил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-1-этанол;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-5-ил]-2(1Н)-пиридинон;  
 1-ацетил-4-[3-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-5-ил]-2(1Н)-пиридинон;  
 этил 2-[3-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-5-ил]циклопропанкарбоксилат;  
 2-[3-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-5-ил]циклопропанкарбоновая кислота;  
 3-(4-фторфенил)-5-(4-имидазолил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-1-этанол;  
 4-[3-(4-хлор-3-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота;  
 5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-метанол;  
 1-[[5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил]пиперазин;  
 1,1-диметилэтил-4-[[5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил]-1-пиперазинкарбоксилат;  
 4-(1,5-диметил-3-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин;  
 4-(1,3-диметил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин;

4-[3-(4-хлорфенил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[5-(4-хлорфенил)-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[5-этил-1-метил-3-(3-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-этил-1-метил-5-(3-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(4-хлорфенил)-1-этил-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(4-хлорфенил)-2-этил-5-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(2-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 3-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-1-этанол;  
 3-(4-фторфенил)-4-(4-пиримидинил)-1Н-пиразол-1-этанол;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 2-[[4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинил]амино]-1-бутанол;  
 4-[5-бром-3-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинкарбонитрил;  
 4-[2-[3-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-1-ил]этил]морфолин;  
 3-(4-фторфенил)-1-метил- $\alpha$ -фенил-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-5-метанол;  
 N-[5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]-4-морфолинэтанамин;  
 4-[3-(3-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2(1Н)-пиридинона гидразон;  
 4-[3-(3-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-(фенилметил)-2-пиридинамин;  
 4-[3-(3-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-(фенилэтил)-2-пиридинамин;  
 4-[3-(3-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-этил-2-пиридинамин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинкарбоксамид;  
 метил 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинкарбоксилат;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинкарбоновая кислота;  
 4-[3-(3-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(3-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(4-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(4-хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;

4-[3-(3-хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]-2-метилпиридин;  
 4-[5-(3-хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]-2-метилпиридин;  
 4-[3-(3-хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[5-(3-хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 2-метил-4-[1-метил-3-(3-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 2-метил-4-[1-метил-5-(3-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-(3-фенил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин;  
 4-[3-[3-(трифторметил)фенил]-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[1-метил-3-[3-(трифторметил)фенил]-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(3,4-дифторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(4-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-фторпиридин;  
 4-[3-(4-бромфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(4-бромфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 (E)-4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-(2-фенилэтенил)пиридин;  
 (S)-4-[3-(4-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-(2-метилбутил)-2-пиридинамин;  
 4-[3-(4-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-[(4-метоксифенил)метил]-2-пиридинамин;  
 N-[4-[3-(4-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинил]-2-пиридинметанамин;  
 N-[4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинил]-2-пиридинметанамин;  
 2-фтор-4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(4-йодфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(4-йодфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[1-метил-3-[4-(трифторметил)фенил]-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 N-[1-(4-фторфенил)этил]-4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинамин;  
 N-[(3-фторфенил)метил]-4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-пиридинамин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]-2-(1-метилгидразино)пиридин;  
 2-фтор-4-[3-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(3,4-дифторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-фторпиридин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-метилпиридин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]-3-метилпиридин;  
 4-[3-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]-2-фторпиридин;

3-(4-фторфенил)-N,N-диметил-4-(4-пиридинил)-1H-пиразол-1-этанамин;  
 2-[2-(4-фторфенил)этил]-4-[3-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-2-пиридин-амин;  
 N'-[4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-2-пиридинил]-N,N-диметил-1,2-этандиамин;  
 2,4-бис[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиридин;  
 N-[4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-2-пиридинил]-4-морфолинэтанамин;  
 3-(4-фторфенил)-4-(2-фтор-4-пиридинил)-1H-пиразол-1-этанол;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-2-пиридинамин;  
 4-[2-[3-(4-фторфенил)-4-(2-фтор-4-пиридинил)-1H-пиразол-4-ил]этил]морфолин;  
 (E)-3-(4-фторфенил)-4-[2-[2-(4-фторфенил)этиленил]-4-пиридинил]-1H-пиразол-1-этанол;  
 3-(4-фторфенил)-4-(2-фтор-4-пиридинил)-N,N-диметил-1H-пиразол-1-этанамин;  
 3-(4-фторфенил)-4-[2-[2-(4-фторфенил)этил]-4-пиридинил]-1H-пиразол-1-этанол;  
 4-[1-[2-(диметиламино)этил]-3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-N,N-диметил-2-пиридин-амин;  
 4-[1-[2-(диметиламино)этил]-3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[(4-фторфенил)метил]-2-пиридинамин;  
 3-(4-фторфенил)-4-[2-[2-(4-фторфенил)этил]-4-пиридинил]-N,N-диметил-1H-пиразол-1-этанамин;  
 N-[(4-фторфенил)метил]-4-[3(или 5)-(4-фторфенил)-1-[2-(4-морфолинил)этил]-1H-пиразол-4-ил]-2-пиридинамин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-N-4-пиперидинил-2-пиридинамин;  
 N,N-диэтил-3-(4-фторфенил)-4-(2-фтор-4-пиридинил)-1H-пиразол-1-этанамин;  
 4-[1-[2-(диэтиламино)этил]-3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[(4-фторфенил)метил]-2-пиридинамин;  
 2-[[4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-2-пиридинил]амино]этанол;  
 2-[[4-[3-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]-2-пиридинил]амино]этанол;  
 3-[[4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-2-пиридинил]амино]-1-пропанол;  
 3-(4-фторфенил)-4-[2-[[4-(фторфенил)метил]амино]-4-пиридинил]-1H-пиразол-1-этанол;  
 5-(4-фторфенил)-4-[2-[[4-(фторфенил)метил]амино]-4-пиридинил]-1H-пиразол-1-этанол;  
 N,N-диэтил-3-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1H-пиразол-1-этанамин;  
 N-[(4-фторфенил)метил]-4-[3-(4-фторфенил)-1-[2-(4-морфолинил)этил]-1H-пиразол-4-ил]-2-пиридинамин;  
 N-[5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1H-пиразол-3-ил]-4-морфолинпропанамин;

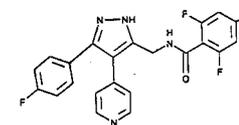
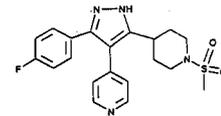
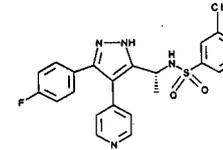
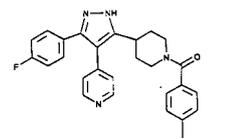
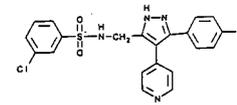
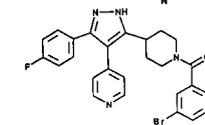
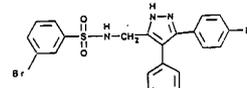
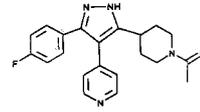
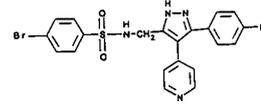
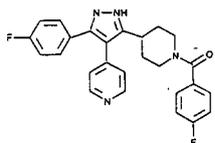
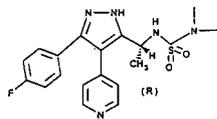
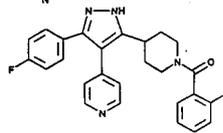
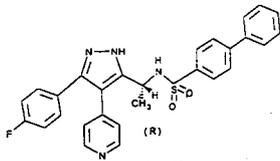
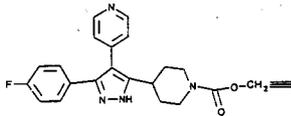
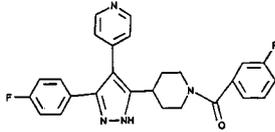
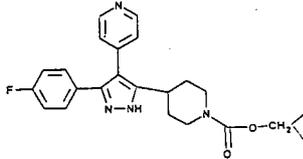
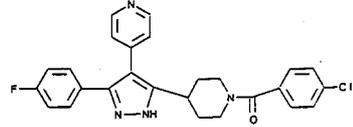
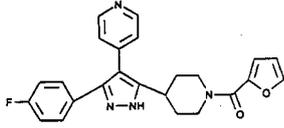
N'-[5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1H-пиразол-3-ил]-N,N-диметил-1,3-пропандиаминамин;  
 5-(4-фторфенил)-N-2-пропинил-4-(4-пиридинил)-1H-пиразол-3-амин;  
 3-(4-фторфенил)-4-[2-[[4-(фторфенил)метил]амино]-4-пиридинил]-1H-пиразол-1-этанол;  
 5-(4-фторфенил)-4-[2-[[4-(фторфенил)метил]амино]-4-пиридинил]-1H-пиразол-1-этанол;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]хинолин;  
 N-[5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1H-пиразол-3-ил]глицина метиловый эфир;  
 N-[5-(4-фторфенил)-4-(4-пиридинил)-1H-пиразол-3-ил]глицин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1-(2-пропинил)-1H-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4-[5-(4-фторфенил)-1-(2-пропинил)-1H-пиразол-4-ил]пиридин;  
 4,4'-(1H-пиразол-3,4-диил)бис[пиридин];  
 4-[3-(3,4-дихлорфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиридин;  
 2-хлор-4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-2(1H)-пиримидинона гидразон;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-N,N-диметил-2-пиримидинамин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-N-метил-2-пиримидинамин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-N-(фенилметил)-2-пиримидинамин;  
 N-циклопропил-4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-2-пиримидинамин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[(4-метоксифенил)метил]-2-пиримидинамин;  
 4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-2-пиримидинамин;  
 N-[4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-2-пиримидинил]-N-(фенилметил)ацетамид;  
 этил[4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-2-пиримидинил]карбамат;  
 4-[3-(3-метилфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин;  
 4-[3-(4-хлорфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин;  
 4-[3-(3-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин и  
 4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин.

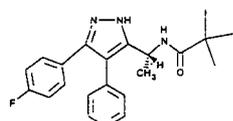
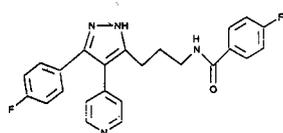
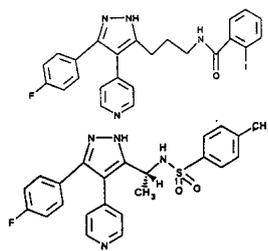
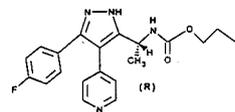
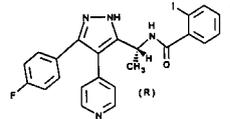
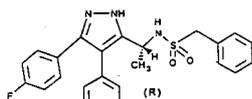
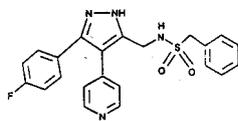
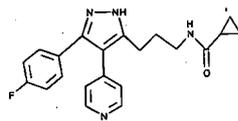
70. Соединение, таутомер или соль по п. 1, причем это соединение выбрано из группы, в состав которой входят

405

003925

406





71. Соединение, таутомер или соль по п.1, причем это соединение представляет собой 4-[5-(4-фторфенил)-1-(2-пропинил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

72. Соединение, таутомер или соль по п.1, причем это соединение представляет собой 4-[3-(4-фторфенил)-1-(2-пропинил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

73. Соединение, таутомер или соль по п.1, причем это соединение представляет собой 3-(4-фторфенил)-4-(4-пиридирил)-1Н-пиразол-1-этанол.

74. Соединение, таутомер или соль по п.1, причем это соединение представляет собой 4-[3-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]-2-(1-метилгидразин)пиридин.

75. Соединение, таутомер или соль по п.1, причем это соединение представляет собой 1-[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридирил)-1Н-пиразол-3-ил]пиперазин.

76. Соединение, таутомер или соль по п.1, причем это соединение представляет собой 4-[3-циклопропил-5-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

77. Соединение, таутомер или соль по п.1, причем это соединение представляет собой 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

78. Соединение, таутомер или соль по п.1, причем это соединение представляет собой 1-[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридирил)-1Н-пиразол-3-ил]-4-метилпиперазин.

79. Соединение, таутомер или соль по п.1, причем это соединение представляет собой 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин.

80. Соединение, таутомер или соль по п.1, причем это соединение представляет собой 2-фтор-4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

81. Соединение, таутомер или соль по п.1, причем это соединение представляет собой 4-[3-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

82. Соединение, таутомер или соль по п.1, причем это соединение представляет собой 4-[3-(4-бромфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

83. Соединение, таутомер или соль по п.1, причем это соединение представляет собой 4-[3-(4-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-фторпиридин.

84. Соединение, таутомер или соль по п.1, причем это соединение представляет собой 4-[3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

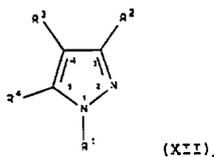
85. Соединение, таутомер или соль по п.1, причем это соединение представляет собой 4-[3-(3-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

86. Соединение, таутомер или соль по п.1, причем это соединение представляет собой 4-[3-(3-фторфенил)-1-метилпиразол-4-ил]пиридин.

87. Соединение, таутомер или соль по п.1, причем это соединение представляет собой 5-(4-фторфенил)-N-2-пропинил-4-(4-пиридирил)-1Н-пиразол-3-амин.

88. Замещенное пиразольное соединение, таутомер этого соединения или соль этого соединения или таутомера, которые связываются непосредственно с сайтом связывания АТФ р38 киназы.

89. Соединение, таутомер или соль по п.88, имеющее формулу



где  $R^1$  - водород, гидрокарбил, гетерозамещенный гидрокарбиловый либо гетероциклический радикал, имеющий молекулярную массу менее приблизительно 360 атомных единиц массы; и

$R^2$  - гидрокарбил, гетерозамещенный гидрокарбиловый либо гетероциклический радикал, который связывается с р38 киназой на упомянутом сайте связывания АТФ р38 киназы; и

$R^3$  - гидрокарбил, гетерозамещенный гидрокарбиловый либо гетероциклический радикал, имеющий функциональную группу-акцептор водородной связи; и

$R^4$  - водород, гидрокарбил, гетерозамещенный гидрокарбиловый либо гетероциклический радикал, имеющий молекулярную массу менее приблизительно 360 атомных единиц массы;

при условии, что  $R^3$  не является 2-пиридинил в том случае, когда  $R^4$  - фенильное кольцо, включающее 2-гидроксизаместитель, и когда  $R^1$  - гидрид; и дополнительно при условии, что  $R^2$  выбирают из арила, гетероциклила, незамещенного циклоалкила и циклоалкенила в том случае, когда  $R^4$  - гидрид; и дополнительно при условии, что  $R^4$  не является алкилсульфонилфенилом;

где указанный гидрокарбил представляет собой радикал, состоящий из углерода и водорода;

и где указанный замещенный гидрокарбиловый радикал представляет собой радикал, состоящий из углерода, водорода и по меньшей мере одного гетероатома, выбранного из группы, состоящей из азота, кислорода, серы и галогена.

90. Соединение, таутомер или соль по п.89, где  $R^2$  - гидрокарбил, гетерозамещенный гидрокарбиловый либо гетероциклический радикал, который связывается с боковыми цепями Lys<sub>52</sub>, Glu<sub>69</sub>, Leu<sub>73</sub>, Ile<sub>82</sub>, Leu<sub>84</sub>, Leu<sub>101</sub> и Thr<sub>103</sub> на упомянутом сайте связывания АТФ р38 киназы, причем упомянутый радикал, по сути, размещается в гидрофобной полости, образующейся в процессе упомянутого связывания р38 киназой на сайте связывания АТФ.

91. Соединение, таутомер или соль по п.89, где  $R^3$  - гидрокарбил, гетерозамещенный гидрокарбиловый либо гетероциклический радикал, имеющий функциональную группу-акцептор водородной связи, которой она связана с N-H группой основной цепи Met<sub>106</sub> р38 киназы.

92. Соединение, таутомер или соль по п.89, где  $R^1$  - гидрокарбил, гетерозамещенный гидрокарбиловый либо гетероциклический радикал, имеющий молекулярную массу менее приблизительно 250 атомных единиц массы.

93. Соединение, таутомер или соль по п.89, где  $R^4$  - гидрокарбил, гетерозамещенный гидрокарбиловый либо гетероциклический радикал, имеющий молекулярную массу менее приблизительно 250 атомных единиц массы.

94. Соединение, таутомер или соль по п.89, где  $R^1$  - гидрокарбил, гетерозамещенный гидрокарбиловый либо гетероциклический радикал, имеющий молекулярную массу менее приблизительно 360 атомных единиц массы; и

$R^2$  - гидрокарбил, гетерозамещенный гидрокарбиловый либо гетероциклический радикал, где упомянутый радикал связывается с боковыми цепями Lys<sub>52</sub>, Glu<sub>69</sub>, Leu<sub>73</sub>, Ile<sub>82</sub>, Leu<sub>84</sub>, Leu<sub>101</sub> и Thr<sub>103</sub> на упомянутом сайте связывания АТФ р38 киназы, причем упомянутый радикал, по сути, размещается в гидрофобной полости, образующейся в процессе упомянутого связывания р38 киназой на сайте связывания АТФ; и

$R^3$  - гидрокарбил, гетерозамещенный гидрокарбиловый либо гетероциклический радикал, имеющий функциональную группу-акцептор водородной связи, которой она связана с N-H группой основной цепи Met<sub>106</sub> р38 киназы; и

$R^4$  - гидрокарбил, гетерозамещенный гидрокарбиловый либо гетероциклический радикал, имеющий молекулярную массу менее приблизительно 360 атомных единиц массы.

95. Соединение, таутомер или соль по п.94, где  $R^1$  и  $R^4$  независимо выбираются из гидрокарбила, гетерозамещенных гидрокарбиловых либо гетероциклических радикалов и имеют общую молекулярную массу менее приблизительно 360 атомных единиц массы.

96. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения, соли или таутомера по п.1.

97. Фармацевтическая композиция по п.96, причем композиция включает терапевтически эффективное количество соединения, таутомера или соли по п.3.

98. Фармацевтическая композиция по п.96, причем композиция включает терапевтически эффективное количество соединения, таутомера или соли по п.4.

99. Фармацевтическая композиция по п.96, причем композиция включает терапевтически эффективное количество соединения, таутомера или соли по п.5.

100. Фармацевтическая композиция по п.96, причем композиция включает терапевтически эффективное количество соединения, таутомера или соли по п.6.

101. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения, соли или таутомера по п.24.

102. Фармацевтическая композиция по п.101, причем композиция включает терапевтически эффективное количество соединения, таутомера или соли по п.25.

103. Фармацевтическая композиция, причем композиция включает терапевтически эф-

фективное количество соединения, таутомера или соли по п.25.

104. Фармацевтическая композиция по п.103, причем композиция включает терапевтически эффективное количество соединения, таутомера или соли по п.36.

105. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения, таутомера или соли по п.44.

106. Фармацевтическая композиция по п.105, причем композиция включает терапевтически эффективное количество соединения, таутомера или соли по п.45.

107. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения, таутомера или соли по п.53.

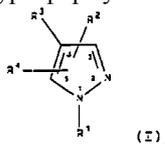
108. Фармацевтическая композиция по п.107, причем композиция включает терапевтически эффективное количество соединения, таутомера или соли по п.54.

109. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения, таутомера или соли по п.66.

110. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения, таутомера или соли по п.69.

111. Фармацевтическая композиция по п.110, где упомянутое соединение представляет собой 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пирозол-4-ил]пиридин.

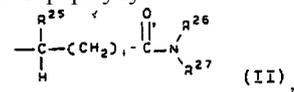
112. Способ лечения расстройства, опосредованного фактором некротизации опухолевых клеток, причем упомянутый способ включает лечение субъекта, имеющего упомянутое расстройство либо восприимчивого к нему, терапевтически эффективным количеством замещенного пирозольного соединения, таутомера этого соединения или соли этого соединения или таутомера, причем это соединение соответствует по структуре формуле I



где R<sup>1</sup> выбирают из группы, включающей гидрид, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкилалкилен, циклоалкенилалкилен, гетероциклилалкилен, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, гидроксилалкил, гидроксилалкенил, гидроксилалкинил, аралкил, аралкенил, аралкинил, арилгетероциклил, карбокси, карбоксиалкил, алкоксиалкил, алкеноксиалкил, алкиноксиалкил, арилоксиалкил, гетероциклилоксиалкил, алкоксиалкокси, меркаптоалкил, алкилтиоалкилен, алкенилтиоалкилен, алкилтиоалкенилен, амино, аминокенил, алкиламин, алкениламино, алкиниламино, ариламино, гетероциклиламино, алкилсульфинил, алкенилсульфинил, алкинилсульфинил, арилсульфинил, гетероциклилсульфинил, алкилсульфонил, алкенилсульфонил, алкинил-

сульфонил, арилсульфонил, гетероциклилсульфонил, алкиламиноалкилен, алкилсульфонилалкилен, ацил, ацилоксикарбонил, алкоксикарбонилалкилен, арилоксикарбонилалкилен, гетероциклилоксикарбонилалкилен, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен, гетероциклилкарбонилалкилен, алкилкарбонилалкоксиалкилен, арилкарбонилалкоксиалкилен и гетероциклилкарбонилалкоксиалкилен; или

R<sup>1</sup> имеет формулу



где i - целое число от 0 до 9;

R<sup>25</sup> выбирают из группы, включающей водород, алкил, аралкил, гетероциклилалкил, алкоксиалкилен, арилоксиалкилен, аминокенил, алкиламиноалкил, ариламиноалкил, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен и гетероциклилкарбонилалкоксиалкилен; и

R<sup>26</sup> выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкилалкилен, аралкил, алкоксикарбонилалкилен и алкиламиноалкил; и

R<sup>27</sup> выбирают из группы, включающей алкил, циклоалкил, алкинил, арил, гетероциклил, аралкил, циклоалкилалкилен, циклоалкенилалкилен, циклоалкиларилен, циклоалкилциклоалкилен, гетероциклилалкилен, алкиларилен, алкиларалкил, аралкиларилен, алкилгетероциклил, алкилгетероциклилалкилен, алкилгетероциклиларилен, аралкилгетероциклил, алкоксиалкилен, алкоксиарилен, алкоксиаралкил, алкоксигетероциклил, алкоксиалкоксиарилен, арилоксиарилен, аралкоксиарилен, алкоксигетероциклилалкилен, арилоксиалкоксиарилен, алкоксикарбонилалкилен, алкоксикарбонилгетероциклилалкилен, алкоксикарбонилгетероциклилкарбонилалкилен, аминокенил, алкиламиноалкилен, ариламинокарбонилалкилен, алкоксиариламинокарбонилалкилен, аминокенилкарбонилалкилен, ариламинокарбонилалкилен, алкиламинокарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен, алкоксикарбониларилен, арилоксикарбониларилен, алкиларилоксикарбониларилен, арилкарбониларилен, алкиларилкарбониларилен, алкоксикарбонилгетероциклиларилен, алкоксикарбонилалкоксиларилен, гетероциклилкарбонилалкиларилен, алкилтиоалкилен, циклоалкилтиоалкилен, алкилтиоарилен, аралкилтиоарилен, гетероциклилтиоарилен, арилтиоалкиларилен, арилсульфонаминоалкилен, алкилсульфониларилен и алкиламиносульфониларилен;

где упомянутые алкил, циклоалкил, арил, гетероциклил, аралкил, гетероциклилалкилен, алкилгетероциклиларилен, алкоксиарилен, арилоксиарилен, ариламинокарбонилалкилен, арилоксикарбониларилен, арилкарбониларилен, алкилтиоарилен, гетероциклилтиоарилен, арилтиоалкиларилен и алкилсульфониларилен факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из ал-

кила, галогена, галогеналкила, алкокси, кето, amino, нитро и циано групп; либо

$R^{27}$  -  $-CHR^{28}R^{29}$ , где  $R^{28}$  - алкоксикарбонил, а  $R^{29}$  выбирают из группы, включающей аралкил, аралкоксиалкилен, гетероциклилалкилен, алкилгетероциклилалкилен, алкоксикарбонилалкилен, алкилтиоалкилен и аралкилтиоалкилен; где упомянутые аралкильная и гетероциклильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из алкила и нитро; либо

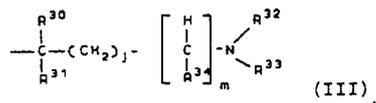
$R^{26}$  и  $R^{27}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, где упомянутый гетероцикл факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей алкил, арил, гетероциклил, гетероциклилалкилен, алкилгетероциклилалкилен, арилоксиалкилен, алкоксиарилен, алкиларилоксиалкилен, алкилкарбонил, алкоксикарбонил, аралкоксикарбонил, алкиламино и алкоксикарбониламино;

где упомянутые арил, гетероциклилалкилен и арилоксиалкиленовые радикалы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из галогена, алкила и алкокси; и

$R^2$  выбирают из группы, включающей гидрид, галоген, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероциклил, галогеналкил, гидроксиалкил, аралкил, алкилгетероциклил, гетероциклилалкил, алкиламино, алкениламино, алкиниламино, ариламино, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино, аралкиламино, аминоалкил, аминоарил, аминоалкиламино, ариламиноалкилен, алкиламиноалкилен, ариламиноарилен, алкиламиноарилен, алкиламиноалкиламино, циклоалкил, циклоалкенил, алкокси, гетероциклилокси, алкилтио, арилтио, гетероциклилтио, карбокси, карбоксиалкил, карбоксициклоалкил, карбоксициклоалкенил, карбоксиалкиламино, алкоксикарбонил, гетероциклилкарбонил, алкоксикарбонилалкил, алкоксикарбонилгетероциклил, алкоксикарбонилгетероциклилкарбонил, алкоксиалкиламино, алкоксикарбониламиноалкиламино и гетероциклилсульфонил;

где арильная, гетероциклильная, гетероциклилалкильная, циклоалкильная и циклоалкенильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, кето, amino, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероциклил, аралкил, гетероциклилалкил, эпоксиалкил, amino(гидроксиалкил)карбокси, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеналкил, алкиламино, алкиниламино, алкиламиноалкиламино, гетероциклилалкиламино, алкилкарбонил, гидроксиалкилкарбонил, алкоксикарбонил, арилсульфонил и аралкилсульфонил; либо

$R^2$  имеет формулу



где  $j$  - целое число от 0 до 8;

$m$  - 0 или 1;

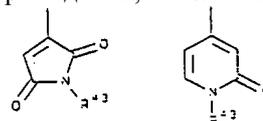
$R^{30}$  и  $R^{31}$  независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, гетероциклил, аралкил, гетероциклилалкилен, аминоалкил, алкиламиноалкил, аминокарбонилалкил, алкоксиалкил и алкилкарбонилалкил; и

$R^{32}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аралкил, гетероциклилалкил, алкоксиалкилен, арилоксиалкилен, аминоалкил, алкиламиноалкил, ариламиноалкил, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен и гетероциклилкарбониламиноалкилен;

$R^{33}$  выбирают из группы, включающей алкила,  $-C(O)R^{35}$ ,  $-C(O)OR^{35}$ ,  $-SO_2R^{36}$ ,  $-C(O)NR^{37}R^{38}$  и  $-SO_2NR^{39}R^{40}$ , где  $R^{35}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$  и  $R^{40}$  независимо выбирают из углеводорода, гетерозамещенного углеводорода и гетероциклила; и

$R^{34}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил и ариламинокарбонил; либо  $R^2$  -  $-CR^{41}R^{42}$ , где  $R^{41}$  - арил,  $R^{42}$  - гидроксид; и

$R^3$  выбирают из группы, включающей пиридинил, пиримидинил, хинолинил, пуринил,



(IV)

и

(V)

где  $R^{43}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аминоалкил, алкоксиалкил, алкеноксиалкил и арилоксиалкил; и

где  $R^3$  пиридинильная, пиримидинильная, хинолинильная и пуринильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, алкил, аралкил, аралкенил, арилгетероциклил, карбокси, карбоксиалкил, алкокси, арилокси, алкилтио, арилтио, арилсульфинил, арилсульфонил, аралкокси, гетероциклилалкокси, amino, алкиламино, алкениламино, алкиниламино, циклоалкиламино, циклоалкениламино, ариламино, гетероциклиламино, аминокарбонил, циано, гидроксид, гидроксиалкил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, гетероциклилоксикарбонил, алкоксикарбониламино, алкоксиаралкиламино, алкиламиноалкиламино, гидроксиалкиламино, аралкиламино, гетероциклилалкиламино, аралкилгетероциклиламино, нитро, алкиламинокарбонил, алкилкарбониламино, галогенсульфонил, аминоалкил, галогеналкил, алкилкарбонил, гидразинил, алкилгидразинил, арилгидразинил либо  $-NR^{44}R^{45}$ , где  $R^{44}$  - алкилкарбонил либо amino,  $R^{45}$  - алкил либо аралкил; и

$R^4$  выбирают из гидрида, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила и гетероциклила, где  $R^4$  факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероциклил, алкилтио, арилтио, алкилтиоалкилен, арилтиоалкилен, алкилсульфинил, алкилсульфинилалкилен, арилсульфинилалкилен, алкилсульфонилалкилен, арилсульфонилалкилен, алкокси, арилокси, аралкокси, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, ариламинокарбонил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, галогеналкил, amino, циано, нитро, алкиламино, ариламино, алкиламиноалкилен, ариламиноалкилен, аминоалкиламино и гидроксид;

где указанный гетероциклил представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное кольцо, состоящее из атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома, выбранного из группы, состоящей из азота, серы и кислорода;

при условии, что  $R^3$  не является 2-пиридинилом в том случае, когда  $R^4$  - фенильное кольцо, включающее 2-гидроксизаместитель, и когда  $R^1$  - гидрид; и дополнительно при условии, что  $R^2$  выбирают из арила, гетероциклила, незамещенного циклоалкила и циклоалкенила в том случае, когда  $R^4$  - гидрид.

113. Способ по п.112, где расстройство, опосредованное фактором некротизации опухолевых клеток, выбирают из группы расстройств, включающей резорбцию костной ткани, реакцию "трансплантат против хозяина", атеросклероз, артрит, остеоартрит, ревматоидный артрит, подагру, псориаз, местное воспалительное заболевание, респираторный дистресс-синдром взрослых, астму, хроническое воспаление легких, повреждение сердца вследствие реперфузии, повреждение почек вследствие реперфузии, тромбоз, гломерулонефрит, гранулематозную болезнь, неспецифический язвенный колит, воспалительное заболевание прямой кишки и кахексию.

114. Способ по п.112, где расстройством, опосредованным фактором некротизации опухолевых клеток, является воспаление.

115. Способ по п.112, где расстройством, опосредованным фактором некротизации опухолевых клеток, является артрит.

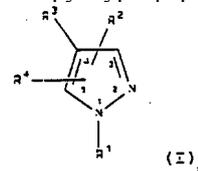
116. Способ по п.112, где расстройством, опосредованным фактором некротизации опухолевых клеток, является астма.

117. Способ по п.112, где упомянутым соединением является 4-[3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин.

118. Способ по п.112, где упомянутым соединением является 1-[5-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридинил)-1Н-пиразол-3-ил]-4-метилпиперазин.

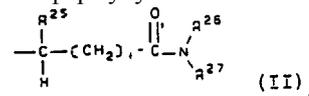
119. Способ лечения расстройства, опосредованного р38 киназой, причем упомянутый

способ включает лечение субъекта, имеющего упомянутое расстройство либо восприимчивого к нему, терапевтически эффективным количеством замещенного пиразольного соединения, таутомера этого соединения или соли этого соединения или таутомера, причем это соединение соответствует по структуре формуле I



где  $R^1$  выбирают из группы, включающей гидрид, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкилалкилен, циклоалкенилалкилен, гетероциклилалкилен, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, гидроксид, гидроксидалкил, гидроксидалкинил, аралкил, аралкенил, аралкинил, арилгетероциклил, карбокси, карбоксиалкил, алкоксиалкил, алкеноксиалкил, алкиноксиалкил, арилоксиалкил, гетероциклилоксиалкил, алкоксиалкокси, меркаптоалкил, алкилтиоалкилен, алкенилтиоалкилен, алкилтиоалкенилен, amino, aminoалкил, алкиламино, алкениламино, алкиниламино, ариламино, гетероциклиламино, алкилсульфинил, алкенилсульфинил, алкинилсульфинил, арилсульфинил, гетероциклилсульфинил, алкилсульфонил, алкенилсульфонил, алкинилсульфонил, арилсульфонил, гетероциклилсульфонил, алкиламиноалкилен, алкилсульфонилалкилен, ацил, ацилоксикарбонил, алкоксикарбонилалкилен, арилоксикарбонилалкилен, гетероциклилоксикарбонилалкилен, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен, гетероциклилкарбонилалкилен, алкилкарбонилоксиалкилен, арилкарбонилоксиалкилен и гетероциклилкарбонилоксиалкилен; или

$R^1$  имеет формулу



где  $i$  - целое число от 0 до 9;

$R^{25}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аралкил, гетероциклилалкил, алкоксиалкилен, арилоксиалкилен, aminoалкил, алкиламиноалкил, ариламиноалкил, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен и гетероциклилкарбониламиноалкилен; и

$R^{26}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкилалкилен, аралкил, алкоксикарбонилалкилен и алкиламиноалкил; и

$R^{27}$  выбирают из группы, включающей алкил, циклоалкил, алкинил, арил, гетероциклил, аралкил, циклоалкилалкилен, циклоалкенилалкилен, циклоалкиларилен, циклоалкилциклоалкил, гетероциклилалкилен, алкиларилен, алкиларалкил, аралкиларилен, алкилгетероциклил, алкилгетероциклилалкилен, алкилгетероциклиларилен, аралкилгетероциклил, алкоксиалкилен,

алкоксиарилен, алкоксиаралкил, алкоксигетероцикл, алкоксиалкоксиарилен, арилоксиарилен, аралкоксиарилен, алкоксигетероциклизалкилен, арилоксиалкоксиарилен, алкоксикарбонилалкилен, алкоксикарбонилгетероцикл, алкоксикарбонилгетероциклкарбонилалкилен, аминоалкил, алкиламиноалкилен, ариламинокарбонилалкилен, алкоксиариламинокарбонилалкилен, аминокарбонилалкилен, алкиламинокарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен, алкоксикарбониларилен, арилоксикарбониларилен, алкиларилоксикарбониларилен, арилкарбониларилен, алкиларилкарбониларилен, алкоксикарбонилгетероциклизарилен, алкоксикарбонилалкилен, алкилтиоарилен, аралкилтиоарилен, гетероциклтиоарилен, арилтиоалкиларилен, арилсульфониламиноалкилен, алкилсульфониларилен, алкиламиносульфониларилен;

где упомянутые алкил, циклоалкил, арил, гетероцикл, аралкил, гетероциклизалкилен, алкилгетероциклизарилен, алкоксиарилен, арилоксиарилен, ариламинокарбонилалкилен, арилоксикарбониларилен, арилкарбониларилен, алкилтиоарилен, гетероциклтиоарилен, арилтиоалкиларилен и алкилсульфониларилен факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из алкила, галогена, галогеналкила, алкокси, кето, amino, нитро и циано групп; либо

$R^{27}$  -  $-CHR^{28}R^{29}$ , где  $R^{28}$  - алкоксикарбонил, а  $R^{29}$  выбирают из группы, включающей аралкил, аралкоксиалкилен, гетероциклизалкилен, алкилгетероциклизалкилен, алкоксикарбонилалкилен, алкилтиоалкилен и аралкилтиоалкилен; где упомянутые аралкильная и гетероциклизалкильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из алкила и нитро; либо

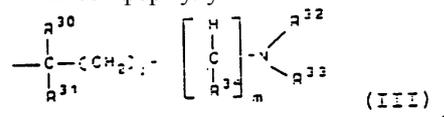
$R^{26}$  и  $R^{27}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, где упомянутый гетероцикл факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей алкил, арил, гетероцикл, гетероциклизалкилен, алкилгетероциклизалкилен, арилоксиалкилен, алкоксиарилен, алкиларилоксиалкилен, алкилкарбонил, алкоксикарбонил, аралкоксикарбонил, алкиламино и алкоксикарбониламино; где упомянутые арил, гетероциклизалкилен и арилоксиалкиленовые радикалы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из галогена, алкила и алкокси; и

$R^2$  выбирают из группы, включающей гидрид, галоген, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероцикл, галогеналкил, гидроксилалкил, аралкил, алкилгетероцикл, гетероциклизалкил, алкиламино, алкениламино, алкиниламино, ариламино, гетероциклиламино, гетероциклизалкиламино, аралкиламино, аминоалкил, ами-

ноарил, аминоалкиламино, ариламиноалкилен, алкиламиноалкилен, ариламиноарилен, алкиламиноарилен, алкиламиноалкиламино, циклоалкил, циклоалкенил, алкокси, гетероциклилокси, алкилтио, арилтио, гетероциклтио, карбокси, карбоксиалкил, карбоксидилоалкил, карбоксидилоалкенил, карбоксиалкиламино, алкоксикарбонил, гетероциклкарбонил, алкоксикарбонилалкил, алкоксикарбонилгетероцикл, алкоксикарбонилгетероциклкарбонил, алкоксиалкиламино, алкоксикарбониламиноалкиламино и гетероциклсульфонил;

где арильная, гетероциклизалкильная, гетероциклизалкильная, циклоалкильная и циклоалкенильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, кето, amino, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероцикл, аралкил, гетероциклизалкил, эпоксиалкил, amino(гидроксиалкил)карбокси, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеналкил, алкиламино, алкиниламино, алкиламиноалкиламино, гетероциклизалкиламино, алкилкарбонил, гидроксилалкилкарбонил, алкоксикарбонил, арилсульфонил и аралкилсульфонил; либо

$R^2$  имеет формулу



где  $j$  - целое число от 0 до 8;

$m$  - 0 или 1;

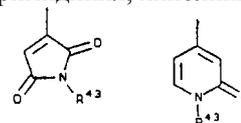
$R^{30}$  и  $R^{31}$  независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, гетероцикл, аралкил, гетероциклизалкилен, аминоалкил, алкиламиноалкил, аминокарбонилалкил, алкоксиалкил и алкилкарбонилалкил; и

$R^{32}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аралкил, гетероциклизалкил, алкоксиалкилен, арилоксиалкилен, аминоалкил, алкиламиноалкил, ариламиноалкил, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен и гетероциклкарбониламиноалкилен;

$R^{33}$  выбирают из водорода, алкила,  $-C(O)R^{35}$ ,  $-C(O)OR^{35}$ ,  $-SO_2R^{36}$ ,  $-C(O)NR^{37}R^{38}$  и  $-SO_2NR^{39}R^{40}$ , где  $R^{35}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$  и  $R^{40}$  независимо выбирают из углеводорода, гетерозамещенного углеводорода и гетероцикла; и

$R^{34}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил и ариламинокарбонил; либо  $R^2$  -  $-CR^{41}R^{42}$ , где  $R^{41}$  - арил,  $R^{42}$  - гидроксид; и

$R^3$  выбирают из группы, включающей пиримидинил, пиримидинил, хинолинил, пуринил,



(IV) и (V),

где  $R^{43}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аминоалкил, алкоксиалкил, алкеноксиалкил и арилоксиалкил; и где  $R^3$  пиридинильная, пиримидинильная, хинолинильная и пуридинильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, алкил, аралкил, аралкенил, арилгетероцикл, карбокси, карбоксиалкил, алкокси, арилокси, алкилтио, арилтио, арилсульфинил, арилсульфонил, аралкокси, гетероциклизалкокси, amino, алкиламино, алкениламино, алкиниламины, циклоалкиламины, циклоалкениламино, ариламино, гетероциклиламины, аминокарбонил, циано, гидроксид, гидроксидалкил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, гетероциклилоксикарбонил, алкоксикарбониламино, алкоксиаралкиламино, алкиламиноалкиламино, гидроксидалкиламино, аралкиламино, гетероциклилалкиламино, аралкилгетероциклиламино, нитро, алкиламинокарбонил, алкилкарбониламино, галогенсульфонил, аминоалкил, галогеналкил, алкилкарбонил, гидразинил, алкилгидразинил, арилгидразинил либо  $-NR^{44}R^{45}$ , где  $R^{44}$  - алкилкарбонил либо amino,  $R^{45}$  - алкил либо аралкил; и

$R^4$  выбирают из гидрида, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила и гетероциклила, где  $R^4$  факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероцикл, алкилтио, арилтио, алкилтиоалкилен, арилтиоалкилен, алкилсульфинил, алкилсульфинилалкилен, арилсульфинилалкилен, алкилсульфонилалкилен, арилсульфонилалкилен, алкокси, арилокси, аралкокси, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, ариламинокарбонил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, галогеналкил, amino, циано, нитро, алкиламино, ариламино, алкиламиноалкилен, ариламиноалкилен, аминоалкиламино и гидроксид;

где указанный гетероцикл представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное кольцо, состоящее из атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома, выбранного из группы, состоящей из азота, серы и кислорода;

при условии, что  $R^3$  не является 2-пиридинилом в том случае, когда  $R^4$  - фенильное кольцо, включающее 2-гидроксизаместитель, и когда  $R^1$  - гидрид; и дополнительно при условии, что  $R^2$  выбирают из арила, гетероциклила, незамещенного циклоалкила и циклоалкенила в том случае, когда  $R^4$  - гидрид.

120. Способ по п.119, где упомянутым расстройством является расстройство, опосредованное р38α киназой.

121. Способ по п.119, где расстройство, опосредованное р38 киназой, выбирают из группы расстройств, включающей резорбцию костной ткани, реакцию "трансплантат против

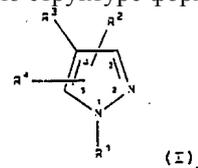
хозяина", атеросклероз, артрит, остеоартрит, ревматоидный артрит, подагру, псориаз, местное воспалительное заболевание, респираторный дистресс-синдром взрослых, астму, хроническое воспаление легких, повреждение сердца вследствие реперфузии, повреждение почек вследствие реперфузии, тромбоз, гломерулонефрит, гранулематозную болезнь, неспецифический язвенный колит, воспалительное заболевание прямой кишки и кахексию.

122. Способ по п.119, где расстройством, опосредованным р38 киназой, является воспаление.

123. Способ по п.119, где расстройством, опосредованным р38 киназой, является артрит.

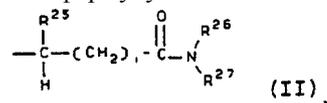
124. Способ по п.119, где расстройством, опосредованным р38 киназой, является астма.

125. Способ лечения воспаления, причем упомянутый способ включает лечение субъекта, имеющего воспаление либо восприимчивого к нему, терапевтически эффективным количеством замещенного пиразольного соединения, таутомера этого соединения или соли этого соединения или таутомера, причем это соединение соответствует по структуре формуле I



где  $R^1$  выбирают из группы, включающей гидрид, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкилалкилен, циклоалкенилалкилен, гетероциклилалкилен, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, гидроксидалкил, гидроксидалкенил, гидроксидалкинил, аралкил, аралкенил, аралкинил, арилгетероцикл, карбокси, карбоксиалкил, алкоксиалкил, алкеноксиалкил, алкиноксиалкил, арилоксиалкил, гетероциклилоксиалкил, алкоксиалкокси, меркаптоалкил, алкилтиоалкилен, алкенилтиоалкилен, алкилтиоалкенилен, amino, aminoалкил, алкиламино, алкениламино, алкиниламины, ариламино, гетероциклиламино, алкилсульфинил, алкенилсульфинил, алкинилсульфинил, арилсульфонил, гетероциклилсульфонил, алкилсульфонил, алкенилсульфонил, гетероциклилсульфонил, алкилсульфонилалкилен, алкиламиноалкилен, алкилсульфонилалкилен, ацил, ацилоксикарбонил, алкоксикарбонилалкилен, арилоксикарбонилалкилен, гетероциклилоксикарбонилалкилен, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен, гетероциклилкарбонилалкилен, алкилкарбонилоксиалкилен, арилкарбонилоксиалкилен и гетероциклилкарбонилоксиалкилен; или

$R^1$  имеет формулу



где  $i$  - целое число от 0 до 9;

$R^{25}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аралкил, гетероцикلیلалкил, алкоксиалкилен, арилоксиалкилен, аминоалкил, алкиламиноалкил, ариламиноалкил, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен и гетероцикلیلкарбониламиноалкилен; и

$R^{26}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкилалкилен, аралкил, алкоксикарбонилалкилен и алкиламиноалкил; и

$R^{27}$  выбирают из группы, включающей алкил, циклоалкил, алкинил, арил, гетероцикلیل, аралкил, циклоалкилалкилен, циклоалкенилалкилен, циклоалкиларилен, циклоалкилциклоалкил, гетероцикلیلалкилен, алкиларилен, алкиларалкил, аралкиларилен, алкилгетероцикلیل, алкилгетероцикلیلалкилен, алкилгетероцикلیلарилен, аралкилгетероцикلیل, алкоксиалкилен, алкоксиарилен, алкоксиаралкил, алкоксигетероцикلیل, алкоксиалкоксиарилен, арилоксиарилен, аралкоксиарилен, алкоксигетероцикلیلалкилен, арилоксиалкоксиарилен, алкоксикарбонилалкилен, алкоксикарбонилгетероцикلیل, алкоксикарбонилгетероцикلیلкарбонилалкилен, аминоалкил, алкиламиноалкилен, ариламинокарбонилалкилен, алкоксиариламинокарбонилалкилен, аминамокарбонилалкилен, ариламинокарбонилалкилен, алкиламинокарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен, алкоксикарбониларилен, арилоксикарбониларилен, алкиларилоксикарбониларилен, арилкарбониларилен, алкиларилкарбониларилен, алкоксикарбонилгетероцикلیلарилен, алкоксикарбонилалкоксиларилен, гетероцикلیلкарбонилалкиларилен, алкилтиоалкилен, циклоалкилтиоалкилен, алкилтиоарилен, аралкилтиоарилен, гетероцикلیلтиоарилен, арилтиоалкиларилен, арилсульфониламиноалкилен, алкилсульфониларилен и алкиламиносульфониларилен;

где упомянутые алкил, циклоалкил, арил, гетероцикلیل, аралкил, гетероцикلیلалкилен, алкилгетероцикلیلарилен, алкоксиарилен, арилоксиарилен, ариламинокарбонилалкилен, арилоксикарбониларилен, арилкарбониларилен, алкилтиоарилен, гетероцикلیلтиоарилен, арилтиоалкиларилен и алкилсульфониларилен факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из алкила, галогена, галогеналкила, алкокси, кето, amino, нитро и циано групп; либо

$R^{27}$  -  $-CHR^{28}R^{29}$ , где  $R^{28}$  - алкоксикарбонил, а  $R^{29}$  выбирают из группы, включающей аралкил, аралкоксиалкилен, гетероцикلیلалкилен, алкилгетероцикلیلалкилен, алкоксикарбонилалкилен, алкилтиоалкилен и аралкилтиоалкилен; где упомянутые аралкильная и гетероцикلیلная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из алкила и нитро; либо

$R^{26}$  и  $R^{27}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, где упомянутый гетероцикл факультативно заме-

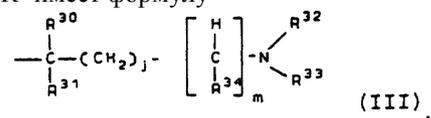
щен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей алкил, арил, гетероцикلیل, гетероцикلیلалкилен, алкилгетероцикلیلалкилен, арилоксиалкилен, алкоксиарилен, алкиларилоксиалкилен, алкилкарбонил, алкоксикарбонил, аралкоксикарбонил, алкиламино и алкоксикарбониламино;

где упомянутые арил, гетероцикلیلалкилен и арилоксиалкиленовые радикалы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из галогена, алкила и алкокси; и

$R^2$  выбирают из группы, включающей гидрид, галоген, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероцикلیل, галогеналкил, гидроксилалкил, аралкил, алкилгетероцикلیل, гетероцикلیلалкил, алкиламино, алкениламино, алкиниламино, ариламино, гетероцикلیلамино, гетероцикلیلалкиламино, аралкиламино, aminoалкил, aminoарил, aminoалкиламино, ариламиноалкилен, алкиламиноалкилен, ариламиноарилен, алкиламиноарилен, алкиламиноалкиламино, циклоалкил, циклоалкенил, алкокси, гетероцикلیلокси, алкилтио, арилтио, гетероцикلیلтио, карбокси, карбоксиалкил, карбоксициклоалкил, карбоксициклоалкенил, карбоксиалкиламино, алкоксикарбонил, гетероцикلیلкарбонил, алкоксикарбонилалкил, алкоксикарбонилгетероцикلیل, алкоксикарбонилгетероцикلیلкарбонил, алкоксиалкиламино, алкоксикарбониламиноалкиламино и гетероцикلیلсульфонил;

где арильная, гетероцикلیلная, гетероцикلیلалкильная, циклоалкильная и циклоалкенильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, кето, amino, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероцикلیل, аралкил, гетероцикلیلалкил, эпоксиалкил, amino(гидроксиалкил)карбокси, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеналкил, алкиламино, алкиниламино, алкиламиноалкиламино, гетероцикلیلалкиламино, алкилкарбонил, гидроксилалкилкарбонил, алкоксикарбонил, арилсульфонил и аралкилсульфонил; либо

$R^2$  имеет формулу



где  $j$  - целое число от 0 до 8;

$m$  - 0 или 1;

$R^{30}$  и  $R^{31}$  независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, гетероцикلیل, аралкил, гетероцикلیلалкилен, aminoалкил, алкиламиноалкил, aminoкарбонилалкил, алкоксиалкил и алкилкарбонилалкил; и

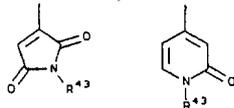
$R^{32}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аралкил, гетероцикلیلалкил, алкоксиалкилен, арилоксиалкилен, aminoалкил, алкиламиноалкил, ариламиноалкил, алкилкар-

бонилалкилен, арилкарбонилалкилен и гетероциклкарбониламиноалкилен;

$R^{33}$  выбирают из водорода, алкила,  $-C(O)R^{35}$ ,  $-C(O)OR^{35}$ ,  $-SO_2R^{36}$ ,  $-C(O)NR^{37}R^{38}$  и  $-SO_2NR^{39}R^{40}$ , где  $R^{35}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$  и  $R^{40}$  независимо выбирают из углеводорода, гетерозамещенного углеводорода и гетероциклила; и

$R^{34}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил и ариламинокарбонил; либо  $R^2$  -  $-CR^{41}R^{42}$ , где  $R^{41}$  - арил,  $R^{42}$  - гидроксид; и

$R^3$  выбирают из группы, включающей пиридинил, пиримидинил, хинолинил, пуринил,



(iv) и (v),

где  $R^{43}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аминоалкил, алкоксиалкил, алкеноксиалкил и арилоксиалкил; и

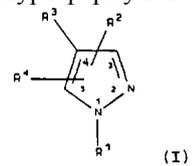
где  $R^3$  пиридинильная, пиримидинильная, хинолинилная и пуринилная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, алкил, аралкил, аралкенил, арилгетероцикл, карбоксил, карбоксиалкил, алкокси, арилокси, алкилтио, арилтио, арилсульфинил, арилсульфонил, аралкокси, гетероциклилалкокси, амино, алкиламино, алкениламино, алкиниламино, циклоалкиламино, циклоалкениламино, ариламино, гетероциклиламино, аминокарбонил, циано, гидроксид, гидроксидалкил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, гетероциклилоксикарбонил, алкоксикарбониламино, алкоксиаралкиламино, алкиламиноалкиламино, гидроксидалкиламино, аралкиламино, гетероциклилалкиламино, аралкилгетероциклиламино, нитро, алкиламинокарбонил, алкилкарбониламино, галогенсульфонил, аминоалкил, галогеналкил, алкилкарбонил, гидразинил, алкилгидразинил, арилгидразинил либо  $-NR^{44}R^{45}$ , где  $R^{44}$  - алкилкарбонил либо амино,  $R^{45}$  - алкил либо аралкил; и

$R^4$  выбирают из гидрида, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила и гетероциклила, где  $R^4$  факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероцикл, алкилтио, арилтио, алкилтиоалкилен, арилтиоалкилен, алкилсульфинил, алкилсульфинилалкилен, арилсульфинилалкилен, алкилсульфонилалкилен, арилсульфонилалкилен, алкокси, арилокси, аралкокси, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, ариламинокарбонил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, галогеналкил, амино, циано, нитро, алкиламино, ариламино, алкиламиноалкилен, ариламиноалкилен, аминоалкиламино и гидроксид;

где указанный гетероцикл представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное кольцо, состоящее из атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома, выбранного из группы, состоящей из азота, серы и кислорода;

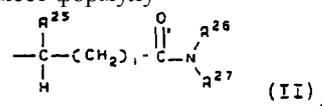
при условии, что  $R^3$  не является 2-пиридинилом в том случае, когда  $R^4$  - фенильное кольцо, включающее 2-гидроксизаместитель, и когда  $R^1$  - гидрид; и дополнительно при условии, что  $R^2$  выбирают из арила, гетероциклила, незамещенного циклоалкила и циклоалкенила в том случае, когда  $R^4$  - гидрид.

126. Способ лечения артрита, причем упомянутый способ включает лечение субъекта, имеющего артрит либо восприимчивого к нему, терапевтически эффективным количеством замещенного пиразольного соединения, таутомера этого соединения или соли этого соединения или таутомера, причем это соединение соответствует по структуре формуле I



где  $R^1$  выбирают из группы, включающей гидрид, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкилалкилен, циклоалкенилалкилен, гетероциклилалкилен, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, гидроксидалкил, гидроксидалкенил, гидроксидалкинил, аралкил, аралкенил, аралкинил, арилгетероцикл, карбоксил, карбоксиалкил, алкоксиалкил, алкеноксиалкил, алкиноксиалкил, арилоксиалкил, гетероциклилоксиалкил, алкоксиалкокси, меркаптоалкил, алкилтиоалкилен, алкенилтиоалкилен, алкилтиоалкенилен, амино, аминоалкил, алкиламино, алкениламино, алкиниламино, ариламино, гетероциклиламино, алкилсульфинил, алкенилсульфинил, алкинилсульфинил, арилсульфинил, гетероциклилсульфинил, алкилсульфонил, алкенилсульфонил, алкинилсульфонил, арилсульфонил, гетероциклилсульфонил, алкиламиноалкилен, алкилсульфонилалкилен, ацил, ацилоксикарбонил, алкоксикарбонилалкилен, арилоксикарбонилалкилен, гетероциклилоксикарбонилалкилен, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен, гетероциклилкарбонилалкилен, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен и гетероциклилкарбонилалкилен; или

$R^1$  имеет формулу



где  $i$  - целое число от 0 до 9;

$R^{25}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аралкил, гетероциклилалкил, алкоксиалкилен, арилоксиалкилен, аминоалкил, алкиламиноалкил, ариламиноалкил, алкилкар-

бонилалкилен, арилкарбонилалкилен и гетероциклкарбониламиноалкилен; и

$R^{26}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкилалкилен, аралкил, алкоксикарбонилалкилен и алкиламиноалкил; и

$R^{27}$  выбирают из группы, включающей алкил, циклоалкил, алкинил, арил, гетероцикл, аралкил, циклоалкилалкилен, циклоалкенилалкилен, циклоалкиларил, циклоалкилциклоалкил, гетероциклалкилен, алкиларил, алкиларалкил, аралкиларил, алкилгетероцикл, алкилгетероциклалкилен, алкилгетероциклларил, аралкилгетероцикл, алкоксиалкилен, алкоксиарил, алкоксиаралкил, алкоксигетероцикл, алкоксилалкилен, алкоксиалкоксиарил, арилоксиарил, аралкоксиарил, алкоксигетероциклалкилен, арилоксиалкоксиарил, алкоксикарбонилалкилен, алкоксикарбонилгетероцикл, алкоксикарбонилгетероциклкарбонилалкилен, аминоалкил, алкиламиноалкилен, алкоксиариламинокарбонилалкилен, аминакарбонилалкилен, ариламинокарбонилалкилен, алкиламинокарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен, алкоксикарбониларил, арилоксикарбониларил, алкиларилоксикарбониларил, арилкарбониларил, алкиларилкарбониларил, алкоксикарбонилгетероциклларил, алкоксикарбонилалкоксиларил, гетероциклкарбонилалкиларил, алкилтиоалкилен, циклоалкилтиоалкилен, алкилтиоарил, аралкилтиоарил, гетероциклтиоарил, арилтиоалкиларил, арилсульфониламиноалкилен, алкилсульфониларил и алкиламиносульфониларил;

где упомянутые алкил, циклоалкил, арил, гетероцикл, аралкил, гетероциклалкилен, алкилгетероциклларил, алкоксиарил, арилоксиарил, ариламинокарбонилалкилен, арилоксикарбониларил, алкилтиоарил, гетероциклтиоарил, арилтиоалкиларил и алкилсульфониларил факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из алкила, галогена, галогеналкила, алкокси, кето, amino, нитро и циано групп; либо

$R^{27}$  -  $-CHR^{28}R^{29}$ , где  $R^{28}$  - алкоксикарбонил, а  $R^{29}$  выбирают из группы, включающей аралкил, аралкоксиалкилен, гетероциклалкилен, алкилгетероциклалкилен, алкоксикарбонилалкилен, алкилтиоалкилен и аралкилтиоалкилен;

где упомянутые аралкильная и гетероцикллильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из алкила и нитро; либо

$R^{26}$  и  $R^{27}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, где упомянутый гетероцикл факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей алкил, арил, гетероцикл, гетероциклалкилен, алкилгетероциклалкилен, арилоксиалки-

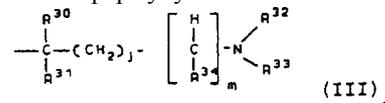
лен, алкоксиарил, алкиларилоксиалкилен, алкилкарбонил, алкоксикарбонил, аралкоксикарбонил, алкиламино и алкоксикарбониламино;

где упомянутые арил, гетероциклалкилен и арилоксиалкиленовые радикалы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из галогена, алкила и алкокси; и

$R^2$  выбирают из группы, включающей гидрид, галоген, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероцикл, галогеналкил, гидроксилалкил, аралкил, алкилгетероцикл, гетероциклалкил, алкиламино, алкениламино, алкиниламино, ариламино, гетероцикламино, гетероциклалкиламино, аралкиламино, аминаалкил, аминарил, аминаалкиламино, ариламиноалкилен, алкиламиноалкилен, ариламиноарил, алкиламиноарил, алкиламиноалкиламино, циклоалкил, циклоалкенил, алкокси, гетероциклокси, алкилтио, арилтио, гетероциклтио, карбокси, карбоксиалкил, карбоксидилоалкил, карбоксидилоалкенил, карбоксиалкиламино, алкоксикарбонил, гетероциклкарбонил, алкоксикарбонилалкил, алкоксикарбонилгетероцикл, алкоксикарбонилгетероциклкарбонил, алкоксиалкиламино, алкоксикарбониламиноалкиламино и гетероциклсульфонил;

где арильная, гетероцикллильная, гетероциклалкильная, циклоалкильная и циклоалкенильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, кето, amino, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероцикл, аралкил, гетероциклалкил, эпоксиалкил, amino(гидроксилалкил)карбокси, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеналкил, алкиламино, алкиниламино, алкиламиноалкиламино, гетероциклалкиламино, алкилкарбонил, гидроксилалкилкарбонил, алкоксикарбонил, арилсульфонил и аралкилсульфонил; либо

$R^2$  имеет формулу



где  $j$  - целое число от 0 до 8;

$m$  - 0 или 1;

$R^{30}$  и  $R^{31}$  независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, гетероцикл, аралкил, гетероциклалкилен, аминаалкил, алкиламиноалкил, аминакарбонилалкил, алкоксиалкил и алкилкарбонилалкил; и

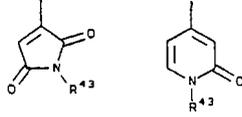
$R^{32}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аралкил, гетероциклалкил, алкоксиалкилен, арилоксиалкилен, аминаалкил, алкиламиноалкил, ариламиноалкил, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен и гетероциклкарбониламиноалкилен;

$R^{33}$  выбирают из водорода, алкила,  $-C(O)R^{35}$ ,  $-C(O)OR^{35}$ ,  $-SO_2R^{36}$ ,  $-C(O)NR^{37}R^{38}$  и  $-SO_2NR^{39}R^{40}$ , где  $R^{35}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$  и  $R^{40}$  неза-

висимо выбирают из углеводорода, гетерозамещенного углеводорода и гетероциклила; и

$R^{34}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил и ариламинокарбонил; либо  $R^2-CR^{41}R^{42}$ , где  $R^{41}$  - арил,  $R^{42}$  - гидроксид; и

$R^3$  выбирают из группы, включающей пиридинил, пиримидинил, хинолинил, пуринил,



(iv) и (v),

где  $R^{43}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аминоалкил, алкоксиалкил, алкеноксиалкил и арилоксиалкил; и

где  $R^3$  пиридинильная, пиримидинильная, хинолинилльная и пуринилльная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, алкил, аралкил, аралкенил, арилгетероциклил, карбоксил, карбоксиалкил, алкокси, арилокси, алкилтио, арилтио, арилсульфинил, арилсульфонил, аралкокси, гетероциклилалкокси, amino, алкиламино, алкениламино, алкиниламино, циклоалкиламино, циклоалкениламино, ариламино, гетероциклиламино, аминокарбонил, циано, гидроксид, гидроксилалкил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, гетероциклилоксикарбонил, алкоксикарбониламино, алкоксиаралкиламино, алкиламиноалкиламино, гидроксилалкиламино, аралкиламино, гетероциклилалкиламино, аралкилгетероциклиламино, нитро, алкиламинокарбонил, алкилкарбониламино, галогенсульфонил, aminoалкил, галогеналкил, алкилкарбонил, гидразинил, алкилгидразинил, арилгидразинил либо  $-NR^{44}R^{45}$ , где  $R^{44}$  - алкилкарбонил либо amino,  $R^{45}$  - алкил либо аралкил; и

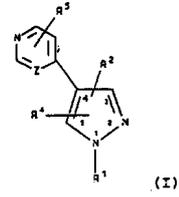
$R^4$  выбирают из гидрида, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила и гетероциклила, где  $R^4$  факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероциклил, алкилтио, арилтио, алкилтиоалкилен, арилтиоалкилен, алкилсульфинил, алкилсульфинилалкилен, арилсульфинилалкилен, алкилсульфонилалкилен, арилсульфонилалкилен, алкокси, арилокси, аралкокси, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, ариламинокарбонил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, галогеналкил, amino, циано, нитро, алкиламино, ариламино, алкиламиноалкилен, ариламиноалкилен, aminoалкиламино и гидроксид;

где указанный гетероциклил представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное кольцо, состоящее из атомов углерода и по меньшей мере одного гетероато-

ма, выбранного из группы, состоящей из азота, серы и кислорода;

при условии, что  $R^3$  не является 2-пиридинилом в том случае, когда  $R^4$  - фенильное кольцо, включающее 2-гидроксизаместитель, и когда  $R^1$  - гидрид; и дополнительно при условии, что  $R^2$  выбирают из арила, гетероциклила, незамещенного циклоалкила и циклоалкенила в том случае, когда  $R^4$  - гидрид.

127. Способ лечения расстройства, опосредованного р38 киназой, причем упомянутый способ включает лечение субъекта, имеющего упомянутое расстройство либо восприимчивого к нему, терапевтически эффективным количеством замещенного пиразольного соединения, тауомера этого соединения или соли этого соединения или тауомера, причем это соединение соответствует по структуре формуле I



где Z представляет собой атом углерода либо атом азота; и

$R^1$  выбирают из гидрида, низшего алкила, низшего гидроксиалкила и низшего алкинила; и

$R^2$  выбирают из гидрида, низшего алкила, низшего гидроксиалкила и низшего алкинила; и

$R^4$  выбирают из фенила и бензодиоксиолила; где фенил факультативно замещен одним либо несколькими галогеновыми радикалами; и,

$R^5$  выбирают из гидрида, галогена и алкилгидразинила;

где низший алкил имеет от одного до десяти атомов углерода; и в других указанных низших радикалах алкил имеет от одного до шести атомов углерода, а алкинил имеет от двух до шести атомов углерода.

128. Способ по п.127, где упомянутым расстройством является расстройство, опосредованное р38 киназой.

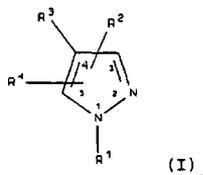
129. Способ по п.127, где расстройство, опосредованное р38 киназой, выбирают из группы расстройств, включающей резорбцию костной ткани, реакцию "трансплантат против хозяина", атеросклероз, артрит, остеоартрит, ревматоидный артрит, подагру, псориаз, местное воспалительное заболевание, респираторный дистресс-синдром взрослых, астму, хроническое воспаление легких, повреждение сердца вследствие реперфузии, повреждение почек вследствие реперфузии, тромбоз, гломерулонефрит, гранулематозную болезнь, неспецифический язвенный колит, воспалительное заболевание прямой кишки и кахексию.

130. Способ по п.127, где расстройством, опосредованным р38 киназой, является воспаление.

131. Способ по п.127, где расстройством, опосредованным р38 киназой, является артрит.

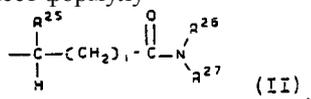
132. Способ по п.127, где расстройством, опосредованным р38 киназой, является астма.

133. Способ получения замещенного пиразольного соединения, таутомера этого замещенного пиразольного соединения или фармацевтически приемлемой соли этого замещенного пиразольного соединения или таутомера, причем упомянутый способ включает конденсацию ацилгидразона, причем замещенное пиразольное соединение соответствует по структуре формуле I



где R<sup>1</sup> выбирают из группы, включающей гидрид, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкилалкилен, циклоалкенилалкилен, гетероциклилалкилен, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, гидроксилалкил, гидроксилалкенил, гидроксилалкинил, аралкил, аралкенил, аралкинил, арилгетероциклил, карбоксил, карбоксилалкил, алкоксилалкил, алкеноксилалкил, алкиноксилалкил, арилоксилалкил, гетероциклилоксилалкил, алкоксилалкоксил, меркаптоалкил, алкилтиоалкилен, алкенилтиоалкилен, алкилтиоалкенилен, амино, аминоалкил, алкиламино, алкениламино, алкиниламилно, ариламино, гетероциклиламино, алкилсульфинил, алкенилсульфинил, алкинилсульфинил, арилсульфинил, гетероциклилсульфинил, алкилсульфонил, алкенилсульфонил, алкинилсульфонил, арилсульфонил, гетероциклилсульфонил, алкиламиноалкилен, алкилсульфонилалкилен, ацил, ацилоксикарбонил, алкоксикарбонилалкилен, арилоксикарбонилалкилен, гетероциклилоксикарбонилалкилен, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен, гетероциклилкарбонилалкилен, алкилкарбонилалкоксилалкилен и гетероциклилкарбонилалкоксилалкилен; или

R<sup>1</sup> имеет формулу



где i - целое число от 0 до 9;

R<sup>25</sup> выбирают из группы, включающей водород, алкил, аралкил, гетероциклилалкил, алкоксилалкилен, арилоксилалкилен, аминоалкил, алкиламиноалкил, ариламиноалкил, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен и гетероциклилкарбонилалкилен; и

R<sup>26</sup> выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкилалкилен, аралкил, алкоксикарбонилалкилен и алкиламиноалкил; и

R<sup>27</sup> выбирают из группы, включающей алкил, циклоалкил, алкинил, арил, гетероциклил,

аралкил, циклоалкилалкилен, циклоалкенилалкилен, циклоалкиларилен, циклоалкилциклоалкил, гетероциклилалкилен, алкиларилен, алкиларалкил, аралкиларилен, алкилгетероциклил, алкилгетероциклилалкилен, алкилгетероциклиларилен, аралкилгетероциклил, алкоксилалкилен, алкоксиарилен, алкоксиаралкил, алкоксигетероциклил, алкоксилалкоксиарилен, арилоксиарилен, аралкоксиарилен, алкоксигетероциклилалкилен, арилоксилалкоксиарилен, алкоксикарбонилалкилен, алкоксикарбонилгетероциклил, алкоксикарбонилгетероциклилкарбонилалкилен, аминоалкил, алкиламиноалкилен, ариламинокарбонилалкилен, алкоксиариламинокарбонилалкилен, аминокарбонилалкилен, алкиламинокарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен, алкоксикарбониларилен, арилоксикарбониларилен, алкиларилоксикарбониларилен, арилкарбониларилен, алкиларилкарбониларилен, алкоксикарбонилгетероциклиларилен, алкоксикарбонилалкоксиларилен, гетероциклилкарбонилалкиларилен, алкилтиоалкилен, циклоалкилтиоалкилен, алкилтиоарилен, аралкилтиоарилен, гетероциклилтиоарилен, арилтиоалкиларилен, арилсульфонилалкилен, алкилсульфониларилен и алкиламиносульфониларилен;

где упомянутые алкил, циклоалкил, арил, гетероциклил, аралкил, гетероциклилалкилен, алкилгетероциклиларилен, алкоксиарилен, арилоксиарилен, ариламинокарбонилалкилен, арилоксикарбониларилен, арилкарбониларилен, алкилтиоарилен, гетероциклилтиоарилен, арилтиоалкиларилен и алкилсульфониларилен факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из алкила, галогена, галогеналкила, алкокси, кето, амино, нитро и циано групп; либо

R<sup>27</sup> - -CHR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>, где R<sup>28</sup> - алкоксикарбонил, а R<sup>29</sup> выбирают из группы, включающей аралкил, аралкоксилалкилен, гетероциклилалкилен, алкилгетероциклилалкилен, алкоксикарбонилалкилен, алкилтиоалкилен и аралкилтиоалкилен;

где упомянутые аралкильная и гетероциклильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из алкила и нитро; либо

R<sup>26</sup> и R<sup>27</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, где упомянутый гетероцикл факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей алкил, арил, гетероциклил, гетероциклилалкилен, алкилгетероциклилалкилен, арилоксилалкилен, алкоксиарилен, алкиларилоксилалкилен, алкилкарбонил, алкоксикарбонил, аралкоксикарбонил, алкиламино и алкоксикарбониламино;

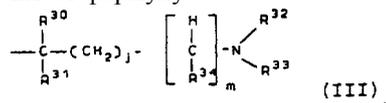
где упомянутые арил, гетероциклилалкилен и арилоксилалкиленовые радикалы факультативно замещены одним либо несколькими

радикалами, независимо выбранными из галогена, алкила и алкокси; и

$R^2$  выбирают из группы, включающей гидрид, галоген, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероцикл, галогеналкил, гидроксикал, аралкил, алкилгетероцикл, гетероциклизалкил, алкиламино, алкениламино, алкиниламино, ариламино, гетероциклиламино, гетероциклизалкиламино, аралкиламино, аминоалкил, аминоарил, аминоалкиламино, ариламиноалкилен, алкиламиноалкилен, ариламиноарил, алкиламиноарил, алкиламиноалкиламино, циклоалкил, циклоалкенил, алкокси, гетероциклокси, алкилтио, арилтио, гетероциклитио, карбокси, карбоксиалкил, карбоксициклоалкил, карбоксициклоалкенил, карбоксиалкиламино, алкоксикарбонил, гетероциклкарбонил, алкоксикарбонилалкил, алкоксикарбонилгетероцикл, алкоксикарбонилгетероциклкарбонил, алкоксиалкиламино, алкоксикарбониламиноалкиламино и гетероциклсульфонил;

где арильная, гетероциклическая, гетероциклизалкильная, циклоалкильная и циклоалкенильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, кето, amino, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероцикл, аралкил, гетероциклизалкил, эпоксиалкил, амино(гидроксикал)карбокси, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеналкил, алкиламино, алкиниламино, алкиламиноалкиламино, гетероциклизалкиламино, алкилкарбонил, гидроксикалкарбонил, алкоксикарбонил, арилсульфонил и аралкилсульфонил; либо

$R^2$  имеет формулу



где  $j$  - целое число от 0 до 8;

$m$  - 0 или 1;

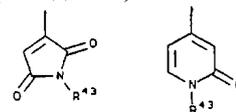
$R^{30}$  и  $R^{31}$  независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, гетероцикл, аралкил, гетероциклизалкилен, аминоалкил, алкиламиноалкил, аминокарбонилалкил, алкоксиалкил и алкилкарбонилалкил; и

$R^{32}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аралкил, гетероциклизалкил, алкоксиалкилен, арилоксиалкилен, аминоалкил, алкиламиноалкил, ариламиноалкил, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен и гетероциклкарбониламиноалкилен;

$R^{33}$  выбирают из водорода, алкила,  $-C(O)R^{35}$ ,  $-C(O)OR^{35}$ ,  $-SO_2R^{36}$ ,  $-C(O)NR^{37}R^{38}$  и  $-SO_2NR^{39}R^{40}$ , где  $R^{35}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$  и  $R^{40}$  независимо выбирают из углеводорода, гетерозамещенного углеводорода и гетероцикла; и

$R^{34}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил и ариламинокарбонил; либо  $R^2$  -  $-CR^{41}R^{42}$ , где  $R^{41}$  - арил,  $R^{42}$  - гидроксид; и

$R^3$  выбирают из группы, включающей пиридинил, пиримидинил, хинолинил, пуринил,



(iv) и (v)

где  $R^{43}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аминоалкил, алкоксиалкил, алкеноксиалкил и арилоксиалкил; и

где  $R^3$  пиридиновая, пиримидиновая, хинолининовая и пуриновая группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, алкил, аралкил, аралкенил, арилгетероцикл, карбокси, карбоксиалкил, алкокси, арилокси, алкилтио, арилтио, арилсульфинил, арилсульфонил, аралкокси, гетероциклизалкокси, amino, алкиламино, алкениламино, алкиниламино, циклоалкиламино, циклоалкениламино, ариламино, гетероциклиламино, аминокарбонил, циано, гидроксид, гидроксикал, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, гетероциклоксикарбонил, алкоксикарбониламино, алкоксиаралкиламино, алкиламиноалкиламино, гидроксикаламино, аралкиламино, гетероциклизалкиламино, аралкилгетероциклиламино, нитро, алкиламинокарбонил, алкилкарбониламино, галогенсульфонил, аминоалкил, галогеналкил, алкилкарбонил, гидразинил, алкилгидразинил, арилгидразинил либо  $-NR^{44}R^{45}$ , где  $R^{44}$  - алкилкарбонил либо amino,  $R^{45}$  - алкил либо аралкил; и

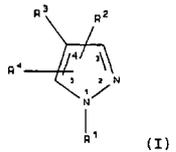
$R^4$  выбирают из гидрида, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила и гетероцикла, где  $R^4$  факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероцикл, алкилтио, арилтио, алкилтиоалкилен, арилтиоалкилен, алкилсульфинил, алкилсульфинилалкилен, арилсульфинилалкилен, алкилсульфонил, алкилсульфонилалкилен, арилсульфонилалкилен, алкокси, арилокси, аралкокси, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, ариламинокарбонил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, галогеналкил, amino, циано, нитро, алкиламино, ариламино, алкиламиноалкилен, ариламиноалкилен, аминоалкиламино и гидроксид;

где указанный гетероцикл представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное кольцо, состоящее из атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома, выбранного из группы, состоящей из азота, серы и кислорода.

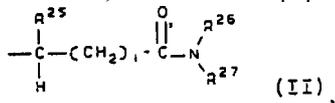
134. Способ по п.133, где упомянутый ацилгидразон получают посредством реакции кетона с ацилгидразидом.

135. Способ по п.133, где конденсацию осуществляют при температуре от приблизительно 25 до приблизительно 200°C.

136. Способ получения замещенного пирозольного соединения, таутомера этого замещенного пирозольного соединения или фармацевтически приемлемой соли этого замещенного пирозольного соединения, причем упомянутый способ включает обработку замещенного кетона ацилгидразидом, причем замещенное пирозольное соединение соответствует по структуре формуле I



где R<sup>1</sup> выбирают из группы, включающей гидрид, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкилалкилен, циклоалкенилалкилен, гетероциклалкилен, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, гидроксикал, гидроксикаленил, гидроксикаленил, аралкил, аралкенил, аралкинил, арилгетероцикл, карбокси, карбоксиалкил, алкоксиалкил, алкеноксиалкил, алкиноксиалкил, арилоксиалкил, гетероциклоксиалкил, алкоксиалкокси, меркаптоалкил, алкилтиоалкилен, алкенилтиоалкилен, алкилтиоалкенилен, амино, аминоалкил, алкиламино, алкениламино, алкиниламино, ариламино, гетероцикламино, алкилсульфинил, алкенилсульфинил, алкинилсульфинил, арилсульфинил, гетероциклсульфинил, алкилсульфонил, алкенилсульфонил, алкинилсульфонил, арилсульфонил, гетероциклсульфонил, алкиламиноалкилен, алкилсульфонилалкилен, ацил, ацилоксикарбонил, алкоксикарбонилалкилен, арилоксикарбонилалкилен, гетероциклоксикарбонилалкилен, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен, гетероциклкарбонилалкилен, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен и гетероциклкарбонилалкилен; или R<sup>1</sup> имеет формулу



где i - целое число от 0 до 9;

R<sup>25</sup> выбирают из группы, включающей водород, алкил, аралкил, гетероциклалкил, алкоксиалкилен, арилоксиалкилен, аминоалкил, алкиламиноалкил, ариламиноалкил, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен и гетероциклкарбонилалкилен; и

R<sup>26</sup> выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкилалкилен, аралкил, алкоксикарбонилалкилен и алкиламиноалкил; и

R<sup>27</sup> выбирают из группы, включающей алкил, циклоалкил, алкинил, арил, гетероцикл, аралкил, циклоалкилалкилен, циклоалкенилалкилен, циклоалкиларил, циклоалкилциклоал-

кил, гетероциклалкилен, алкиларил, алкиларалкил, аралкиларил, алкилгетероцикл, алкилгетероциклалкилен, алкилгетероциклалкиларил, аралкилгетероцикл, алкоксиалкилен, алкоксиарил, алкоксиаралкил, алкоксигетероцикл, алкоксиалкоксиарил, арилоксиарил, аралкоксиарил, алкоксигетероциклалкилен, арилоксиалкоксиарил, алкоксикарбонилалкилен, алкоксикарбонилгетероцикл, алкоксикарбонилгетероциклкарбонилалкилен, аминоалкил, алкиламиноалкилен, ариламинокарбонилалкилен, алкоксиариламинокарбонилалкилен, аминакарбонилалкилен, алкиламинокарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен, алкоксикарбониларил, арилоксикарбониларил, алкиларилкарбониларил, алкоксикарбонилгетероциклалкиларил, алкоксикарбонилалкоксиарил, гетероциклкарбонилалкиларил, алкилтиоалкилен, циклоалкилтиоалкилен, алкилтиоарил, аралкилтиоарил, гетероциклтиоарил, арилтиоалкиларил, арилсульфонилалкилен, алкилсульфониларил и алкиламиносульфониларил;

где упомянутые алкил, циклоалкил, арил, гетероцикл, аралкил, гетероциклалкилен, алкилгетероциклалкиларил, алкоксиарил, арилоксиарил, ариламинокарбонилалкилен, арилоксикарбониларил, арилкарбониларил, алкилтиоарил, гетероциклтиоарил, арилтиоалкиларил и алкилсульфониларил факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из алкила, галогена, галогеналкила, алкокси, кето, амино, нитро и циано групп; либо

R<sup>27</sup> - -CHR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>, где R<sup>28</sup> - алкоксикарбонил, а R<sup>29</sup> выбирают из группы, включающей аралкил, аралкоксиалкилен, гетероциклалкилен, алкилгетероциклалкилен, алкоксикарбонилалкилен, алкилтиоалкилен и аралкилтиоалкилен; где упомянутые аралкильная и гетероциклалкильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из алкила и нитро; либо

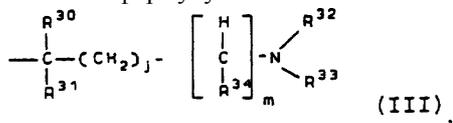
R<sup>26</sup> и R<sup>27</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, где упомянутый гетероцикл факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей алкил, арил, гетероцикл, гетероциклалкилен, алкилгетероциклалкилен, арилоксиалкилен, алкоксиарил, алкиларилоксиалкилен, алкилкарбонил, алкоксикарбонил, аралкоксикарбонил, алкиламино и алкоксикарбониламино; где упомянутые арил, гетероциклалкилен и арилоксиалкиленовые радикалы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из галогена, алкила и алкокси; и

R<sup>2</sup> выбирают из группы, включающей гидрид, галоген, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероцикл, галогеналкил, гидроксикал,

аралкил, алкилгетероцикл, гетероциклалкил, алкиламино, алкениламино, алкиниламино, ариламино, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино, аралкиламино, аминоалкил, аминоарил, аминоалкиламино, ариламиноалкилен, алкиламиноалкилен, ариламиноарил, алкиламиноарил, алкиламиноалкиламино, циклоалкил, циклоалкенил, алкокси, гетероциклокси, алкилтио, арилтио, гетероциклтио, карбокси, карбоксиалкил, карбоксциклоалкил, карбоксциклоалкенил, карбоксиалкиламино, алкоксикарбонил, гетероциклкарбонил, алкоксикарбонилалкил, алкоксикарбонилгетероцикл, алкоксикарбонилгетероциклкарбонил, алкоксикарбонилгетероциклалкиламино и гетероциклсульфонил;

где арильная, гетероциклическая, гетероциклалкильная, циклоалкильная и циклоалкенильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, кето, amino, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероцикл, аралкил, гетероциклалкил, эпоксиалкил, амино(гидроксиалкил)карбокси, алкокси, арилокси, аралкокси, галогеналкил, алкиламино, алкиниламино, алкиламиноалкиламино, гетероциклалкиламино, алкилкарбонил, гидроксиалкилкарбонил, алкоксикарбонил, арилсульфонил и аралкилсульфонил; либо

$R^2$  имеет формулу



где  $j$  - целое число от 0 до 8; и

$m$  - 0 или 1; и

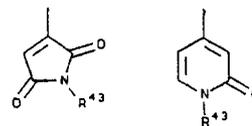
$R^{30}$  и  $R^{31}$  независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, гетероцикл, аралкил, гетероциклалкилен, аминоалкил, алкиламиноалкил, аминокарбонилалкил, алкоксиалкил и алкилкарбонилалкил; и

$R^{32}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аралкил, гетероциклалкил, алкоксиалкилен, арилоксиалкилен, аминоалкил, алкиламиноалкил, ариламиноалкил, алкилкарбонилалкилен, арилкарбонилалкилен и гетероциклкарбонилалкилен;

$R^{33}$  выбирают из водорода, алкила,  $-C(O)R^{35}$ ,  $-C(O)OR^{35}$ ,  $-SO_2R^{36}$ ,  $-C(O)NR^{37}R^{38}$  и  $-SO_2NR^{39}R^{40}$ , где  $R^{35}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$  и  $R^{40}$  независимо выбирают из углеводорода, гетерозамещенного углеводорода и гетероцикла; и

$R^{34}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил и ариламинокарбонил; либо  $R^2$  -  $-CR^{41}R^{42}$ , где  $R^{41}$  - арил,  $R^{42}$  - гидроксильный; и

$R^3$  выбирают из группы, включающей пиридинил, пиримидинил, хинолинил, пуринил,



(iv) и (v),

где  $R^{43}$  выбирают из группы, включающей водород, алкил, аминоалкил, алкоксиалкил, алкенилоксиалкил и арилоксиалкил; и

где  $R^3$  пиридинильная, пиримидинильная, хинолинильная и пуридинильная группы факультативно замещены одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, алкил, аралкил, аралкенил, арилгетероцикл, карбокси, карбоксиалкил, алкокси, арилокси, алкилтио, арилтио, арилсульфинил, арилсульфонил, аралкокси, гетероциклалкокси, amino, алкиламино, алкениламино, алкиниламино, циклоалкиламино, циклоалкениламино, ариламино, гетероциклалкиламино, аминокарбонил, циано, гидроксильный, гидроксиалкил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, гетероциклоксикарбонил, алкоксикарбонилалкил, алкоксиаралкиламино, алкиламиноалкиламино, гидроксиалкиламино, аралкиламино, гетероциклалкиламино, аралкилгетероциклалкиламино, нитро, алкиламинокарбонил, алкилкарбонилалкиламино, галогенсульфонил, аминокарбонил, галогеналкил, алкилкарбонил, гидразинил, алкилгидразинил, арилгидразинил либо  $-NR^{44}R^{45}$ , где  $R^{44}$  - алкилкарбонил либо amino,  $R^{45}$  - алкил либо аралкил; и

$R^4$  выбирают из гидрида, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила и гетероцикла, где  $R^4$  факультативно замещен одним либо несколькими радикалами, независимо выбранными из группы, включающей галоген, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероцикл, алкилтио, арилтио, алкилтиоалкилен, арилтиоалкилен, алкилсульфинил, алкилсульфинилалкилен, арилсульфинилалкилен, алкилсульфонилалкилен, арилсульфонилалкилен, алкокси, арилокси, аралкокси, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, ариламинокарбонил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, галогеналкил, amino, циано, нитро, алкиламино, ариламино, алкиламиноалкилен, ариламиноалкилен, аминоалкиламино и гидроксильный;

где указанный гетероцикл представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное кольцо, состоящее из атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома, выбранного из группы, состоящей из азота, серы и кислорода.

137. Способ по п.136, где обработку замещенного кетона ацилгидразидом осуществляют в кислотном растворителе.

138. Способ по п.137, где упомянутый кислотный растворитель включает уксусную кислоту.

139. Способ по п.137, где упомянутый кислотный растворитель включает органический растворитель, включающий кислоту.

