

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391230** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.06.16

(22) Дата подачи заявки
2021.10.22

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) **СОЕДИНЕНИЯ-МОДУЛЯТОРЫ CFTR, КОМПОЗИЦИИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **63/104,979**

(32) **2020.10.23**

(33) **US**

(86) **PCT/IB2021/000710**

(87) **WO 2022/084741 2022.04.28**

(71) Заявитель:
**ИЛДОНГ ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (KR)**

(72) Изобретатель:

**Ли Мионгдзае, Ох Чангмок, Лим
Дами, Ким Киеонг-а, Ли Сеолхи,
Дзеонг Илдзи, Риу Дзаеун, Ли
Дзооюн, Дзун Йеарин, Квон Дзинсун,
Сон Те-ик, Ким Гунхи, Ким Дзунгхо,
Йоон Дзонгмин, Ли Дзин Хи, Йоон
Хонгчул, Ли Дзунг Воо, Парк
Дзоонтае, Ан Киунг Ми (KR)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям-модуляторам CFTR и композициям, включающим указанные соединения. Настоящее изобретение также относится к ингибирующим PDE4 соединениям и композициям, включающим указанные соединения. Настоящее изобретение также относится к способам применения указанных соединений и композиций для модулирования CFTR, способам лечения заболевания или нарушения глаз и способам лечения связанных с CFTR нарушений. Настоящее изобретение также относится к способам применения указанных соединений и композиций для ингибирования PDE4 для лечения воспалительного заболевания или нарушения и для лечения других связанных с PDE4 нарушений. Настоящее изобретение также относится к способам получения указанных соединений и композиций и синтетическим предшественникам указанных соединений.



202391230

A1

A1

202391230

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577681EA/030

СОЕДИНЕНИЯ-МОДУЛЯТОРЫ CFTR, КОМПОЗИЦИИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

1. ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[00001] По настоящей заявке испрашивается преимущество по предварительной заявке U.S. № 63/104979, поданной 23 октября 2020 г., которая во всей своей полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки.

2. УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[00002] Регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR) является мембранным белком, кодируемым геном CFTR и кодирующим класс белков-переносчиков ABC через ионные каналы, которые переносят хлоридные ионы через клеточные мембраны. Некоторые мутации гена CFTR могут негативно влиять на функцию каналов хлоридного иона, приводя к нарушению регуляции переноса жидкости через эпителий во многих органах, таких как легкие и поджелудочная железа, что приводит к муковисцидозу. Кроме того, белки CFTR дикого типа можно модулировать по механизму прямой активации, но их неадекватная активация может привести к секреторным диарейм, таким как холера.

[00003] Активаторы CFTR дикого типа представляют интерес для применения при клинических показаниях для просекреторной терапии констипации и сухого кератита и нарушений печени, поджелудочной железы и дыхательных путей. Ингибиторы CFTR представляют интерес для лечения некоторых секреторных диарей и поликистозного заболевания почек.

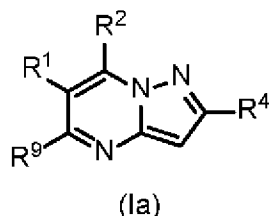
[00004] Фосфодиэстераза 4 (PDE4) является ключевым ферментом, ответственным за гидролиз циклического аденозинмонофосфата (сAMP), внутриклеточного мессенджера, который регулирует множество провоспалительных и противовоспалительных медиаторов. Увеличение уровней внутриклеточного сAMP может быть обусловлено ингибированием PDE4 и оказывает значительное противовоспалительное воздействие путем блокирования рекрутмента иммунных клеток и высвобождения провоспалительных медиаторов. Гематопозитические клетки, такие как дендритные клетки, Т-клетки, макрофаги и моноциты, регулируются посредством PDE4.

3. СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00005] Настоящее изобретение относится к соединениям-модуляторам CFTR и композициям, включающим указанные соединения. Настоящее изобретение также относится к способам применения указанных соединений и композиций для модулирования CFTR, способам лечения заболевания или нарушения глаз и способам лечения связанных с CFTR нарушений. Настоящее изобретение также относится к ингибирующим PDE4 соединениям и композициям, включающим указанные соединения. В некоторых вариантах осуществления соединения-ингибиторы PDE4, предлагаемые в настоящем изобретении, представляют собой противовоспалительные соединения, способные активировать целевой CFTR. Настоящее изобретение также относится к способам применения указанных

соединений и композиций для ингибирования PDE4 для лечения воспалительного заболевания или нарушения и для лечения связанных с PDE4 нарушений. Настоящее изобретение также относится к способам получения указанных соединений и композиций и синтетическим предшественникам указанных соединений.

[00006] Первым объектом настоящего изобретения является соединение формулы (Ia):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер, где:

R¹ выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный (C₁-C₁₀)алкил и необязательно замещенная (C₁-C₁₀)алкоксигруппа;

R² выбран из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C₁-C₁₀) алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл, и необязательные заместители арила, гетероарила и гетероцикла независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH₂, NO₂, OCF₃, CF₃, галоген, необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил и необязательно замещенная (C₁-C₅)алкоксигруппа;

R⁴ выбран из группы, состоящей из следующих:

R⁵ и R⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C₁-C₁₀)алкил, необязательно замещенный (C₁-C₁₀)алкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

или R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

R⁷ выбран из группы, состоящей из следующих: NR⁵R⁶, необязательно замещенный (C₁-C₁₀)алкил, необязательно замещенная (C₁-C₁₀)алкоксигруппа, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил и необязательно замещенный

гетероциклоалкил;

R⁸ выбран из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C₁-C₁₀)алкил; и

R⁹ выбран из группы, состоящей из следующих: H и галоген.

[00007] Вторым объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение (например, соединение формулы (Ia)-(Ie), описанное в настоящем изобретении) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой офтальмологическую композицию.

[00008] Третьим объектом настоящего изобретения является способ модулирования регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), включающий взаимодействие образца или биологической системы, включающей целевой CFTR, с эффективным количеством модулирующего CFTR соединения (например, формулы (Ia)-(Ie), описанного в настоящем изобретении) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства или стереоизомера, для модулирования CFTR.

[00009] Четвертым объектом настоящего изобретения является способ активации регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR) путем введения субъекту терапевтически эффективного количества модулирующего CFTR соединения (например, формулы (Ia)-(Ie), описанного в настоящем изобретении) или офтальмологической композиции, описанной в настоящем изобретении (например, композиции, включающей соединение формулы (Ia)-(Ie), описанное в настоящем изобретении).

[00010] Пятым объектом настоящего изобретения является способ ингибирования PDE4, включающий взаимодействие образца или биологической системы, включающей целевой PDE4, с эффективным количеством ингибирующего PDE4 соединения (например, соединения формулы (Ia)-(Ie), описанного в настоящем изобретении) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства или стереоизомера, для ингибирования PDE4.

[00011] Шестым объектом настоящего изобретения является способ лечения сухого кератита или связанных с CFTR нарушений, включающий введение в глаз субъекта терапевтически эффективного количества соединений и/или офтальмологической композиции, описанной в настоящем изобретении (например, композиции, включающей соединение формулы (Ia)-(Ie), описанное в настоящем изобретении). В некоторых вариантах осуществления способ лечения сухого кератита дополнительно включает выявление субъекта, страдающего от сухого кератита, или выявление сопутствующего заболевания или патологического состояния, связанного с сухим кератитом. В некоторых вариантах осуществления субъектом может быть человек, у которого имеется сухой кератит или его симптомы или симптомы, или связанные с CFTR нарушения.

[00012] Седьмым объектом настоящего изобретения является способ лечения

воспалительного заболевания или связанных с PDE4 нарушений, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибирующего PDE4 соединения (например, соединения формулы (Ia)-(Ie), описанного в настоящем изобретении) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства или стереоизомера, или включающей его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления субъектом может быть человек, у которого имеется воспалительное заболевание или связанное с PDE4 нарушение.

4. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ НЕСКОЛЬКИХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ ЧЕРТЕЖЕЙ

[00013] Эти и другие признаки, объекты и преимущества настоящего изобретения будут лучше поняты из последующего описания и прилагаемых чертежей, где:

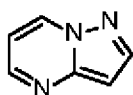
[00014] На фиг. 1 приведена схема исследования *in vivo* на мышах уменьшения объема слезной жидкости.

5. ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5.1. Соединения-модуляторы CFTR и/или ингибиторы PDE4

[00015] Как указано выше, настоящее изобретение относится к соединениям и композициям для применения для модулирования CFTR. Настоящее изобретение также относится к соединениям и композициям для применения для ингибирования PDE4. В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают модулирующей CFTR и/или ингибирующей PDE4 активностью. В некоторых вариантах осуществления соединения-ингибиторы PDE4, предлагаемые в настоящем изобретении, представляют собой противовоспалительные соединения, способные активировать целевой CFTR.

[00016] Соединения могут включать конденсированную бициклическую каркасную

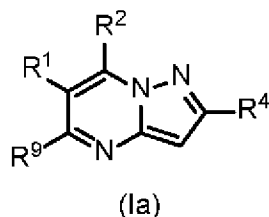


структуру пиразоло[1,5-а]пиримидина ().

[00017] В соединениях, предлагаемых в настоящем изобретении, соединения, содержащие пиразоло[1,5-а]пиримидиновый каркас, могут быть замещены в положении 2 каркасной структуры следующими: необязательно замещенный арильный, необязательно замещенный гетероарильный и необязательно замещенные гетероциклические заместители, в положении 5 каркасной структуры галоген, в положении 6 каркасной структуры галоген, необязательно замещенный арильный, необязательно замещенный (C₁-C₁₀)алкильный и необязательно замещенные (C₁-C₁₀)алкоксильные заместители и в положении 7 каркасной структуры необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл. В различных вариантах осуществления, описанных в настоящем изобретении, необязательно замещенные заместители в одном или большем количестве положений каркасной структуры необязательно могут быть дополнительно замещенными. Соединения, содержащие такую замещенную пиразоло[1,5-а]пиримидиновую каркасную структуру, описанную в настоящем изобретении могут обладать желательной модулирующей CFTR и ингибирующей PDE4 активностью и найти

применение в разных случаях.

[00018] Соответственно, первым объектом настоящего изобретения является соединение формулы (Ia):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер, где:

R^1 выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил и необязательно замещенная (C_1 - C_{10})алкоксигруппа;

R^2 выбран из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C_1 - C_{10}) алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл, и необязательные заместители арила, гетероарила и гетероцикла независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH_2 , NO_2 , OCF_3 , CF_3 , галоген, необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C_1 - C_5)алкил и необязательно замещенная (C_1 - C_5)алкоксигруппа;

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил, необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл; или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

R^7 выбран из группы, состоящей из следующих: NR^5R^6 , необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил, необязательно замещенная (C_1 - C_{10})алкоксигруппа, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил и необязательно замещенный гетероциклоалкил;

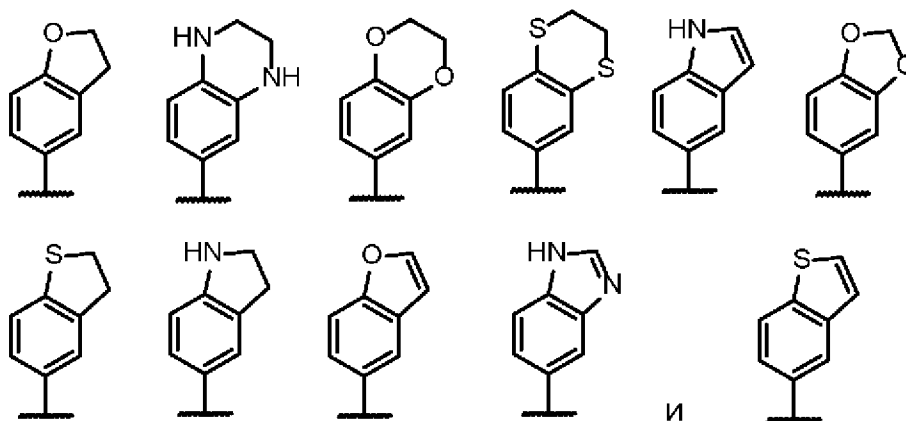
R^8 выбран из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил; и

R^9 выбран из группы, состоящей из следующих: H и галоген.

[00019] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) R^2 означает замещенный арил. В некоторых случаях R^2 означает монозамещенный арил. В некоторых случаях R^2 означает дизамещенный арил. В некоторых случаях R^2 означает тризамещенный арил. В некоторых случаях заместители в дизамещенном ариле или тризамещенном ариле находятся рядом друг с другом. В некоторых случаях дизамещенный арил представляет собой 2,3-дизамещенный арил. В некоторых случаях дизамещенный арил представляет собой 3,4-дизамещенный арил. В некоторых случаях дизамещенный арил представляет собой 4,5-дизамещенный арил. В некоторых случаях дизамещенный арил представляет собой 5,6-дизамещенный арил. В некоторых случаях дизамещенный арил представляет собой 2,4-дизамещенный арил. В некоторых случаях дизамещенный арил представляет собой 2,5-дизамещенный арил. В некоторых случаях дизамещенный арил представляет собой 2,6-дизамещенный арил. В некоторых случаях дизамещенный арил представляет собой 3,5-дизамещенный арил. В некоторых случаях дизамещенный арил представляет собой 3,6-дизамещенный арил. В некоторых случаях дизамещенный арил представляет собой 4,6-дизамещенный арил. В некоторых случаях тризамещенный арил представляет собой 2,3,4-тризамещенный арил. В некоторых случаях тризамещенный арил представляет собой 3,4,5-тризамещенный арил. В некоторых случаях тризамещенный арил представляет собой 4,5,6-тризамещенный арил. В некоторых случаях тризамещенный арил представляет собой 2,3,5-тризамещенный арил. В некоторых случаях тризамещенный арил представляет собой 2,3,6-тризамещенный арил. В некоторых случаях тризамещенный арил представляет собой 2,4,5-тризамещенный арил. В некоторых случаях тризамещенный арил представляет собой 2,4,6-тризамещенный арил. В некоторых случаях тризамещенный арил представляет собой 2,5,6-тризамещенный арил. В некоторых случаях тризамещенный арил представляет собой 3,4,6-тризамещенный арил. В некоторых случаях тризамещенный арил представляет собой 3,5,6-тризамещенный арил.

[00020] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) R^2 означает необязательно замещенный гетероарил. В другом варианте осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный фуранил (например, 2-фуранил) и необязательно замещенный тиофен (например, 2-тиофеноил). В другом варианте осуществления R^2 означает необязательно замещенный сконденсированный с бензольным кольцом гетероцикл.

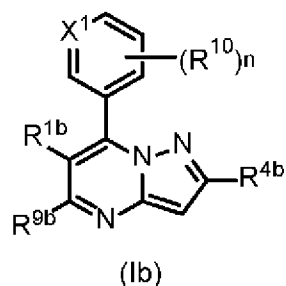
[00021] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) R^2 означает гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из следующих:



[00022] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) R^2 означает необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил. В некоторых случаях R^2 означает замещенный фенил, содержащий от 1 до 3 заместителей, или замещенный гетероарил, содержащий от 1 до 3 заместителей. В некоторых случаях R^2 означает 3-замещенный фенил. В некоторых случаях R^2 означает 4-замещенный фенил. В некоторых случаях R^2 означает дизамещенный фенил. В некоторых случаях заместители дизамещенного фенила находятся рядом друг с другом. В некоторых случаях дизамещенный фенил представляет собой 2,3-дизамещенный фенил. В некоторых случаях дизамещенный фенил представляет собой 3,4-дизамещенный фенил. В некоторых случаях дизамещенный фенил представляет собой 4,5-дизамещенный фенил. В некоторых случаях дизамещенный фенил представляет собой 5,6-дизамещенный фенил. В некоторых случаях дизамещенный фенил представляет собой 2,4-дизамещенный фенил. В некоторых случаях дизамещенный фенил представляет собой 2,5-дизамещенный фенил. В некоторых случаях дизамещенный фенил представляет собой 2,6-дизамещенный фенил. В некоторых случаях дизамещенный фенил представляет собой 3,5-дизамещенный фенил. В некоторых случаях дизамещенный фенил представляет собой 3,6-дизамещенный фенил. В некоторых случаях дизамещенный фенил представляет собой 4,6-дизамещенный фенил. В некоторых случаях R^2 означает тризамещенный фенил. В некоторых случаях тризамещенный фенил представляет собой 2,3,4-тризамещенный фенил. В некоторых случаях тризамещенный фенил представляет собой 3,4,5-тризамещенный фенил. В некоторых случаях тризамещенный фенил представляет собой 4,5,6-тризамещенный фенил. В некоторых случаях тризамещенный фенил представляет собой 2,3,5-тризамещенный фенил. В некоторых случаях тризамещенный фенил представляет собой 2,3,6-тризамещенный фенил. В некоторых случаях тризамещенный фенил представляет собой 2,4,5-тризамещенный фенил. В некоторых случаях тризамещенный фенил представляет собой 2,4,6-тризамещенный фенил. В некоторых случаях тризамещенный фенил представляет собой 2,5,6-тризамещенный фенил. В некоторых случаях тризамещенный фенил представляет собой 3,4,6-тризамещенный фенил. В некоторых случаях тризамещенный фенил представляет собой 3,5,6-тризамещенный фенил.

[00023] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia), где R^2 означает

необязательно замещенный фенил или обязательно замещенный гетероарил, соединение описывается формулой (Ib):



где:

X^1 означает $CR^{10'}$ или N;

R^{1b} выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, обязательно замещенный арил, обязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил и обязательно замещенная (C_1 - C_{10})алкоксигруппа;

R^{4b} выбран из группы, состоящей из следующих:

R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, обязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил, обязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкенил, обязательно замещенный арил, обязательно замещенный гетероарил, обязательно замещенный арилалкил, обязательно замещенный циклоалкил, обязательно замещенный гетероциклоалкил, обязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и обязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл; или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют обязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

R^7 выбран из группы, состоящей из следующих: NR^5R^6 , обязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил, обязательно замещенная (C_1 - C_{10})алкоксигруппа, обязательно замещенный арил, обязательно замещенный гетероарил, обязательно замещенный арилалкил, обязательно замещенный циклоалкил и обязательно замещенный гетероциклоалкил;

R^8 выбран из группы, состоящей из следующих: H и обязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил;

R^{9b} выбран из группы, состоящей из следующих: H и галоген;

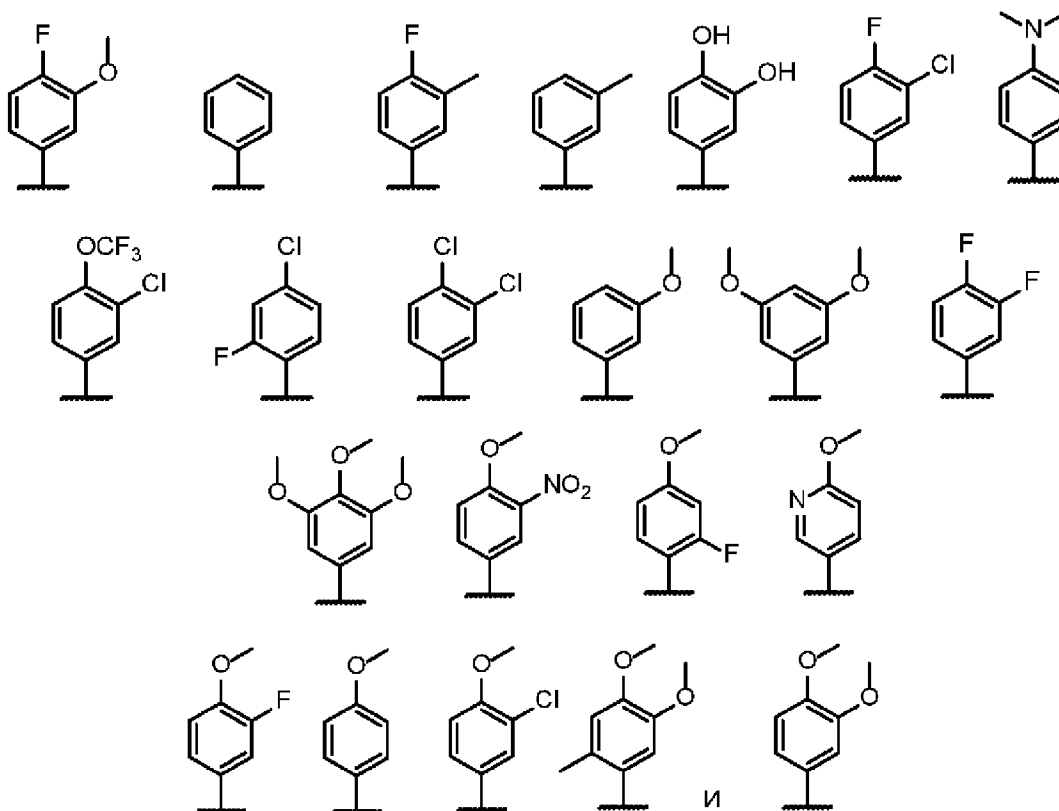
каждый R^{10} и $R^{10'}$ независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH_2 , NO_2 , галоген, обязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил, обязательно замещенная (C_1 - C_6)алкоксигруппа и замещенная аминогруппа; и

n равно от 0 до 4.

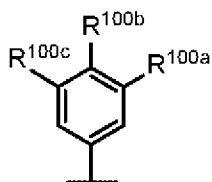
[00024] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Ib), каждый R^{10} и $R^{10'}$ независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H, OH, CH_3 , CF_3 , OCF_3 ,

OCH_3 , NO_2 , F, Cl и диметиламин.

[00025] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) или (Ib) R^2 выбран из группы, состоящей из следующих:



[00026] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) R^2 означает:

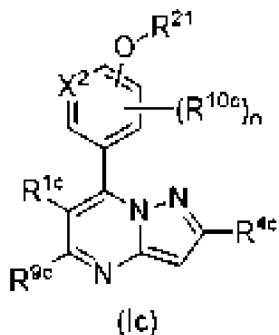


где:

каждый R^{100a} - R^{100c} независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH_2 , NO_2 , галоген, необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенная (C_1 - C_6)алкоксигруппа и замещенная аминогруппа; и по меньшей мере один из R^{100a} , R^{100b} и R^{100c} означает не H. В некоторых вариантах осуществления R^{100a} - R^{100c} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, NO_2 , галоген, необязательно замещенный (C_1 - C_3)алкил и необязательно замещенная (C_1 - C_3)алкоксигруппа. В некоторых вариантах осуществления все R^{100a} - R^{100c} являются разными группами. В некоторых вариантах осуществления все R^{100a} - R^{100c} являются разными и независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, галоген, NO_2 , метоксигруппа и метил. В некоторых вариантах осуществления все R^{100a} - R^{100c} являются одинаковыми и означают не H. В некоторых случаях все R^{100a} - R^{100c} означают (C_1 - C_3)алкоксигруппу. В некоторых случаях все R^{100a} - R^{100c} означают метоксигруппу. В некоторых случаях два из R^{100a} - R^{100c} означают (C_1 -

C_3)алкоксигруппу и третий из R^{100a} - R^{100c} означает Н. В некоторых случаях два из R^{100a} - R^{100c} означают метоксигруппу и третий из R^{100a} - R^{100c} означает Н. В некоторых случаях оба R^{100a} и R^{100b} означают (C_1 - C_3)алкоксигруппу и R^{100c} означает Н. В некоторых случаях оба R^{100a} и R^{100b} означают метоксигруппу и R^{100c} означает Н.

[00027] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib) соединение описывается формулой (Ic):



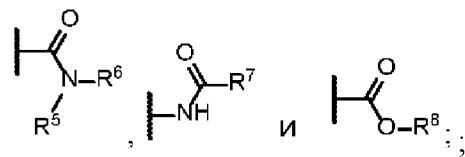
где:

X^2 означает $CR^{10c'}$ или N;

R^{21} выбран из группы, состоящей из следующих: Н и необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил; необязательно замещенный ацил; необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

R^{1c} выбран из группы, состоящей из следующих: Н, галоген, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил и необязательно замещенная (C_1 - C_{10})алкоксигруппа;

R^{4c} выбран из группы, состоящей из следующих:



R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: Н, необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил, необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл; или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

R^7 выбран из группы, состоящей из следующих: NR^5R^6 , необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил, необязательно замещенная (C_1 - C_{10})алкоксигруппа, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный

арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил и необязательно замещенный гетероциклоалкил;

R^8 выбран из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил;

R^{9c} выбран из группы, состоящей из следующих: H и галоген;

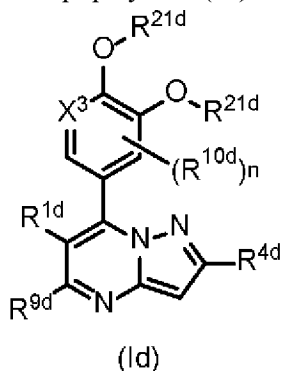
каждый R^{10c} и $R^{10c'}$ независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH_2 , NO_2 , галоген, необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенная (C_1 - C_6)алкоксигруппа и замещенная аминогруппа; и

n равно от 0 до 3.

[00028] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic) R^{21} означает H, или необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic) R^{21} означает (C_1 - C_6)алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic) R^{21} означает метил.

[00029] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic) $-O-R^{21}$ соединен с фенильным кольцом в пара-положении. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic) $-O-R^{21}$ соединен с фенильным кольцом в мета-положении.

[00030] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic) соединение описывается формулой (Id):



где:

X^3 означает $CR^{10d'}$ или N;

каждый R^{21d} независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил; необязательно замещенный ацил; необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

R^{1d} выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил и необязательно замещенная (C_1 - C_{10})алкоксигруппа;



R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C_1-C_{10})алкил, необязательно замещенный (C_1-C_{10})алкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

R^7 выбран из группы, состоящей из следующих: NR^5R^6 , необязательно замещенный (C_1-C_{10})алкил, необязательно замещенная (C_1-C_{10})алкоксигруппа, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил и необязательно замещенный гетероциклоалкил;

R^8 выбран из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C_1-C_{10})алкил;

R^{9d} выбран из группы, состоящей из следующих: H и галоген;

каждый R^{10d} и $R^{10d'}$ независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH_2 , NO_2 , галоген, необязательно замещенный (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенная (C_1-C_6)алкоксигруппа и замещенная аминогруппа; и

n равно от 0 до 2.

[00031] В некоторых вариантах осуществления формулы (Id) каждый R^{21d} независимо означает H, или необязательно замещенный (C_1-C_6)алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id) каждый R^{21d} независимо означает (C_1-C_6)алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id) каждый R^{21d} означает метил.

[00032] В некоторых вариантах осуществления формулы (Id) X^3 означает $CR^{10d'}$. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id) X^3 означает CH. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id) X^3 означает $CR^{10d'}$, где $R^{10d'}$ означает необязательно замещенную (C_1-C_6)алкоксигруппу. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id) X^3 означает $CR^{10d'}$, где $R^{10d'}$ означает $-OCH_3$. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id) $R^{10d'}$ означает $-OCH_3$ и n равно 0.

[00033] В некоторых вариантах осуществления формулы (Id) X^3 означает N.

[00034] В некоторых вариантах осуществления формулы (Id) X^3 означает $CR^{10d'}$. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id) X^3 означает $CR^{10d'}$, n равно 0. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id) X^3 означает $CR^{10d'}$ и n равно 1. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), если n равно 1 или 2, каждый R^{10d}

независимо выбран из группы, состоящей из следующих: галоген и необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил.

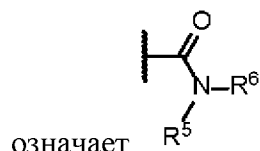
[00035] В некоторых вариантах осуществления формулы (Id) каждый R^{21d} означает необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, X³ означает CR^{10d'}, n равно 0 или 1 и R^{10d} и R^{10d'} означают независимо необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил или галоген.

[00036] В некоторых вариантах осуществления формулы (Id) каждый R^{21d} означает метил, X³ означает CR^{10d'}, где R^{10d'} означает -OCH₃ и n равно 0.

[00037] В некоторых вариантах осуществления формулы (Id) каждый R^{21d} означает необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, X³ означает CH, n равно 1 и R^{10d} означает необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил или галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id) каждый R^{21d} означает метил, X³ означает CH и n равно 1, где R^{10d} означает метил, находящийся в орто-положении.

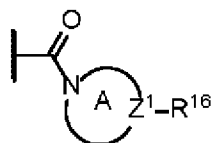
[00038] В некоторых вариантах осуществления формулы (Id) каждый R^{21d} означает метил и n равно 0.

[00039] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia)-(Id) любой из R⁴-R^{4d}



В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia)-(Id) R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют необязательно замещенный моноциклический или бициклический (C₄-C₁₀)гетероцикл.

[00040] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia)-(Id) любой из R⁴-R^{4d} означает



где:

кольцо A представляет собой необязательно замещенный моноциклический или бициклический (C₄-C₁₀)гетероцикл;

Z¹ означает CR¹⁴ или N, где R¹⁴ выбран из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH₂, CN, CF₃, OCF₃, CH₂NH₂, галоген, необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил, необязательно замещенная (C₁-C₅)алкоксигруппа, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный карбоцикл и необязательно замещенный гетероцикл; и

R¹⁶ выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, -OR^{22a}, -C(O)R^{22b}, -CO₂R^{22c} и -C(O)NR^{50R60}, -NR^{50R60}, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил и необязательно

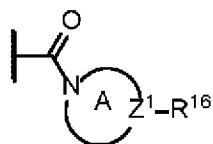
замещенная (C₁-C₅)алкоксигруппа;

R^{22a}, R^{22b} и R^{22c} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C₁-C₁₀) алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл; и

R⁵⁰ и R⁶⁰ независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C₁-C₁₀)алкил, необязательно замещенный (C₁-C₁₀)алкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

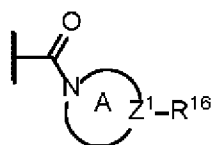
или R⁵⁰ и R⁶⁰ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил.

[00041] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia)-(Id), если любой из R⁴-R^{4d} означает

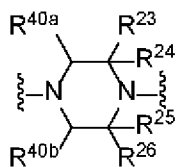


и кольцо A представляет собой пиперидин, то R¹⁶ содержит по меньшей мере одну циклическую группу, выбранную из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный гетероцикл. В некоторых случаях кольцо A представляет собой пиперидин и R¹⁶ включает необязательно замещенный арил. В некоторых случаях необязательно замещенный арил представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых случаях кольцо A представляет собой пиперидин и R¹⁶ включает необязательно замещенный гетероарил. В некоторых случаях кольцо A представляет собой пиперидин и R¹⁶ включает необязательно замещенный карбоцикл. В некоторых случаях кольцо A представляет собой пиперидин и R¹⁶ включает необязательно замещенный гетероцикл.

[00042] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia)-(Id), если любой из R⁴-R^{4d} означает



, кольцо A представляет собой необязательно замещенный пиперазин, пирролидин или азетидин. В некоторых случаях кольцо A представляет собой:



где:

R^{23} - R^{26} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, галоген, OH, NO_2 , OCF_3 , CF_3 , необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенная (C_1 - C_6)алкоксигруппа, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл; или

один или оба из R^{23} - R^{24} и R^{25} - R^{26} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют необязательно замещенный карбоцикл или необязательно замещенный гетероцикл; и

R^{40a} и R^{40b} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, галоген, OH, NO_2 , OCF_3 , CF_3 , необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенная (C_1 - C_6)алкоксигруппа, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл.

[00043] В некоторых вариантах осуществления R^{23} выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил и необязательно замещенный циклоалкил; и R^{24} - R^{26} , R^{40a} и R^{40b} все означают H. В некоторых случаях R^{23} выбран из группы, состоящей из следующих: метил, этил, пропил, изопропил, бутил и трет-бутил. В некоторых случаях R^{23} означает метил. В некоторых случаях R^{23} означает этил. В некоторых случаях R^{23} означает пропил. В некоторых случаях R^{23} означает изопропил. В некоторых вариантах осуществления R^{23} означает (C_1 - C_6)циклоалкил. В некоторых случаях R^{23} означает циклопропил. В некоторых случаях R^{23} означает циклобутил. В некоторых случаях R^{23} означает циклопентил. В некоторых случаях R^{23} означает циклогексил.

[00044] В некоторых вариантах осуществления кольца А два из R^{23} , R^{25} и R^{40b} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил и необязательно замещенный циклоалкил; и третий из R^{23} , R^{25} и R^{40b} означает H и R^{24} , R^{26} и R^{40a} все означают H. В некоторых случаях кольца А два из R^{23} , R^{25} и R^{40b} означают необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил. В некоторых случаях кольца А два из R^{23} , R^{25} и R^{40b} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: метил, этил, пропил, изопропил, бутил и трет-бутил. В некоторых случаях кольца А два из R^{23} , R^{25} и R^{40b} означают метил. В некоторых случаях кольца А два из R^{23} , R^{25} и R^{40b} означают этил. В некоторых случаях два из R^{23} , R^{25} и R^{40b} означают пропил. В некоторых случаях кольца А два из R^{23} , R^{25} и R^{40b} означают изопропил. В некоторых вариантах осуществления кольца А два из R^{23} , R^{25} и R^{40b} означают (C_1 - C_6)циклоалкил. В некоторых случаях кольца А два из R^{23} , R^{25} и R^{40b} означают циклопропил. В некоторых случаях два из R^{23} , R^{25} и R^{40b} означают

циклобутил. В некоторых случаях кольца А два из R^{23} , R^{25} и R^{40b} означают циклопентил. В некоторых случаях кольца А два из R^{23} , R^{25} и R^{40b} означают циклогексил.

[00045] В некоторых вариантах осуществления кольца А R^{23} и R^{25} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный (C_1-C_6)алкил и необязательно замещенный циклоалкил; и R^{24} , R^{26} и $R^{40a-R^{40b}}$ все означают Н. В некоторых случаях кольца А оба R^{23} и R^{25} означают необязательно замещенный (C_1-C_6)алкил. В некоторых случаях кольца А R^{23} и R^{25} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: метил, этил, пропил, изопропил, бутил и трет-бутил. В некоторых случаях кольца А оба R^{23} и R^{25} означают метил. В некоторых случаях кольца А оба R^{23} и R^{25} означают этил. В некоторых случаях кольца А оба R^{23} и R^{25} означают пропил. В некоторых случаях кольца А оба R^{23} и R^{25} означают изопропил. В некоторых вариантах осуществления кольца А оба R^{23} и R^{25} означают (C_1-C_6)циклоалкил. В некоторых случаях кольца А оба R^{23} и R^{25} означают циклопропил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{25} означают циклобутил. В некоторых случаях кольца А оба R^{23} и R^{25} означают циклопентил. В некоторых случаях кольца А оба R^{23} и R^{25} означают циклогексил.

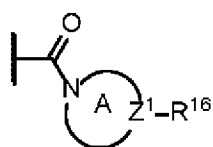
[00046] В некоторых вариантах осуществления кольца А R^{23} и R^{40b} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный (C_1-C_6)алкил и необязательно замещенный циклоалкил; и $R^{24-R^{26}}$ и R^{40a} все означают Н. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{40b} означают необязательно замещенный (C_1-C_6)алкил. В некоторых случаях R^{23} и R^{40b} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: метил, этил, пропил, изопропил, бутил и трет-бутил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{40b} означают метил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{40b} означают этил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{40b} означают пропил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{40b} означают изопропил. В некоторых вариантах осуществления оба R^{23} и R^{40b} означают (C_1-C_6)циклоалкил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{40b} означают циклопропил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{40b} означают циклобутил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{40b} означают циклопентил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{40b} означают циклогексил.

[00047] В некоторых вариантах осуществления кольца А R^{23} и R^{24} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный (C_1-C_6)алкил и необязательно замещенный циклоалкил; и $R^{25-R^{26}}$, R^{40a} и R^{40b} все означают Н. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{24} означают необязательно замещенный (C_1-C_6)алкил. В некоторых случаях R^{23} и R^{24} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: метил, этил, пропил, изопропил, бутил и трет-бутил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{24} означают метил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{24} означают этил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{24} означают пропил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{25} означают изопропил. В некоторых вариантах осуществления оба R^{23} и R^{24} означают (C_1-C_6)циклоалкил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{24} означают циклопропил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{24} означают циклобутил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{24} означают циклопентил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{24} означают циклогексил.

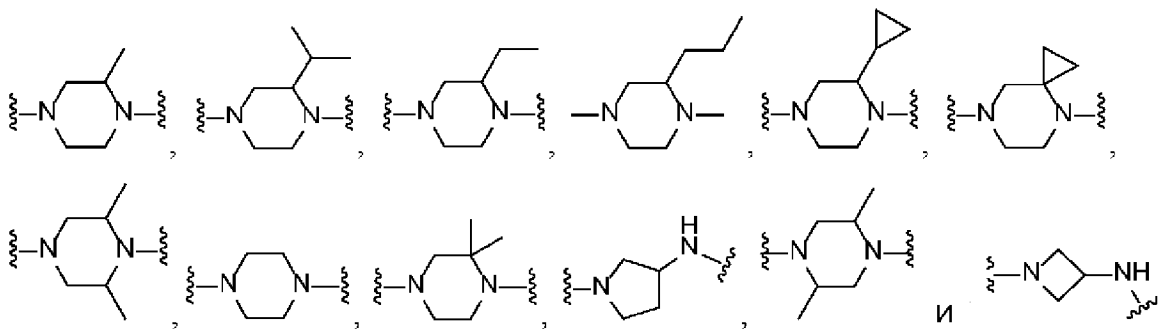
[00048] В некоторых вариантах осуществления кольца А R^{23} и R^{24} вместе с атомом

углерода, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют карбоцикл; и R^{25} - R^{26} , R^{40a} и R^{40b} все означают H. В некоторых вариантах осуществления R^{23} и R^{24} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют (C_1 - C_6)циклоалкил. В некоторых случаях R^{23} и R^{24} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют циклопропил. В некоторых случаях R^{23} и R^{24} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют циклобутил. В некоторых случаях R^{23} и R^{24} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют циклопентил. В некоторых случаях R^{23} и R^{24} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют циклогексил.

[00049] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia)-(Id), если любой из R^{4-} R^{4d} означает:

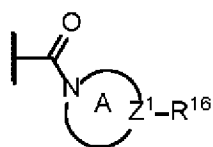


, кольцо A выбрано из группы, состоящей из следующих:

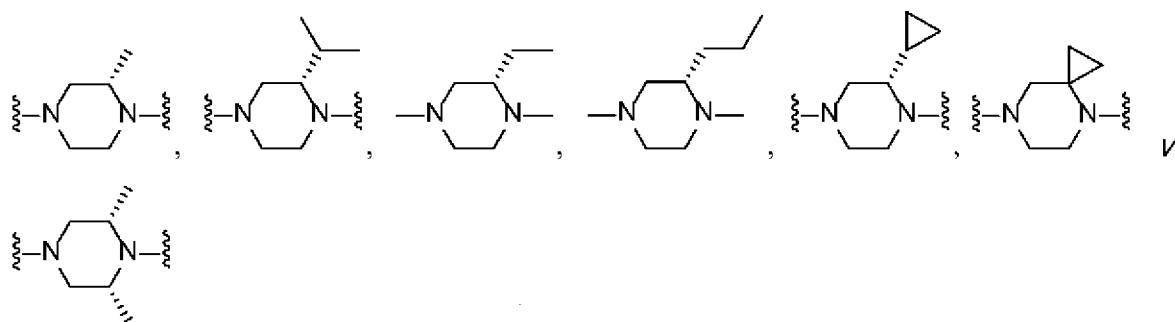


В некоторых вариантах осуществления R^{16} выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, $-OR^{22a}$, $-C(O)R^{22b}$, $-CO_2R^{22c}$ и $-C(O)NR^{50}R^{60}$, $-NR^{50}R^{60}$, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный (C_1 - C_5)алкил и необязательно замещенная (C_1 - C_5)алкоксигруппа, где R^{22a} , R^{22b} , R^{22c} , R^{50} и R^{60} являются такими, как определено выше.

[00050] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia)-(Id), если любой из R^{4-} R^{4d} означает:

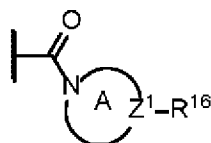


, кольцо A выбрано из группы, состоящей из следующих:

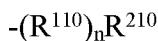


где R^{16} является таким, как определено выше.

[00051] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia)-(Id) любой из R^4 - R^{4d} означает

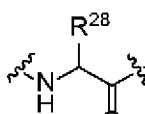


, где R^{16} означает:



где:

каждый R^{110} независимо выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно

замещенный (C_1-C_6) алкил, , $-C(O)(R^{110a})_n^1$, $-C(O)O(R^{110b})_n^2$, $-S(O)(R^{110c})_n^3$, $-SO_2(R^{110d})_n^4$ и $-C(O)NR^{27}(R^{110e})_n^5$; где R^{110a} - R^{110e} все независимо означают необязательно

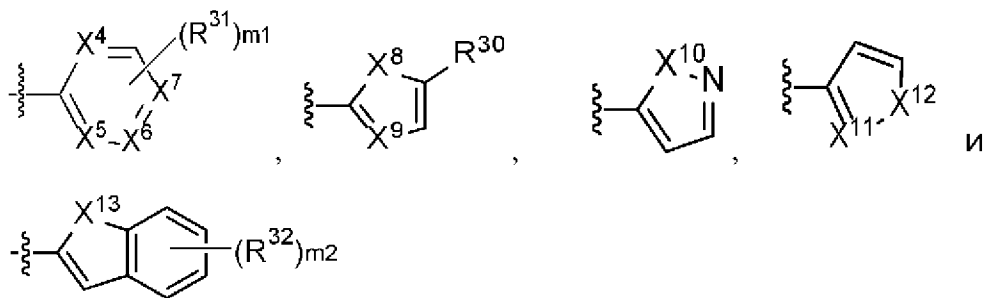
замещенный (C_1-C_6) алкил, ; R^{27} - R^{28} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C_1-C_6) алкил; и n - n^5 все независимо равны от 0 до 3; и

R^{210} выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный карбоцикл и необязательно замещенный гетероцикл.

[00052] В некоторых вариантах осуществления R^{110} выбран из группы, состоящей из следующих: $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NH-$, $-S(O)-$ и $-SO_2-$; и R^{210} выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный арил и необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{110} означает $-C(O)-$ и R^{210} означает необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления R^{110} означает $-C(O)O-$ и R^{210} означает необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления R^{110} означает $-C(O)NH-$ и R^{210} означает необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления R^{110} означает $-S(O)-$ и R^{210} означает необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления R^{110} означает $-SO_2-$ и R^{210} означает

необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления R^{110} означает -C(O)- и R^{210} означает необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{110} означает -C(O)O- и R^{210} означает необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{110} означает -C(O)NH- и R^{210} означает необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{110} означает -S(O)- и R^{210} означает необязательно замещенный гетероарил. В некоторых случаях R^{110} означает -SO₂- и R^{210} означает необязательно замещенный гетероарил.

[00053] В некоторых вариантах осуществления R^{210} выбран из группы, состоящей из следующих:



, где:

X^4 - X^7 , X^9 и X^{11} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: CH, CR³¹, S, O и N;

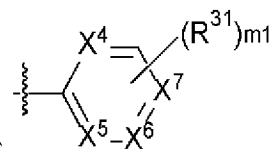
X^8 , X^{10} , X^{12} и X^{13} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: S, O и NR²⁹;

R^{29} выбран из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил;

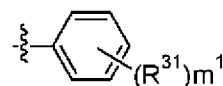
R^{30} - R^{32} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, галоген, OH, NO₂, OCF₃, CF₃, необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенная (C₁-C₆)алкоксигруппа, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл; и

m^1 - m^2 все независимо равны от 0 до 5.

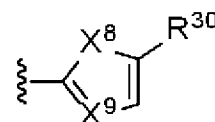
[00054] В некоторых вариантах осуществления R^{210} означает



где X^4 - X^7 все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: CH, CR³¹, S, O и



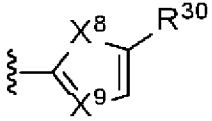
N. В некоторых вариантах осуществления R^{210} означает

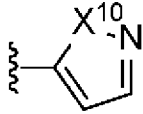


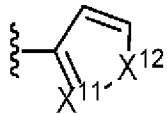
[00055] В некоторых вариантах осуществления R^{210} означает

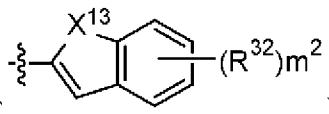
, где

X^9 выбран из группы, состоящей из следующих: CH, CR³¹, S, O и N; и X^8 выбран из группы, состоящей из следующих: S, O и NR²⁹. В некоторых случаях R²⁹ означает метил. В некоторых вариантах осуществления R²¹⁰ означает X^9 означает CH, CR³¹, S, O и N; и X^8 выбран из группы, состоящей из следующих: S, O и NR²⁹. В некоторых случаях X^9 означает CH и X^8 означает S. В некоторых случаях R³⁰ означает H. В некоторых случаях R³⁰ означает метил. В некоторых вариантах осуществления X^9 означает CH, X^8 означает S и R³⁰ означает H. В некоторых случаях X^9 означает CH, X^8 означает NR²⁹ и R³⁰ означает H. В некоторых случаях X^9 означает CH и X^8 означает NH. В некоторых случаях X^9 означает CH, X^8 означает O и R³⁰ означает (C₁-C₆)алкил. В некоторых случаях X^9 означает CH, X^8 означает O и R³⁰ означает метил.

[00056] В некоторых вариантах осуществления R²¹⁰ означает , где X^9 означает N и X^8 выбран из группы, состоящей из следующих: S, O и NR²⁹. В некоторых случаях X^8 означает NR²⁹. В некоторых случаях R²⁹ означает H. В некоторых случаях R²⁹ означает метил. В некоторых случаях X^8 означает O. В некоторых случаях X^8 означает S.

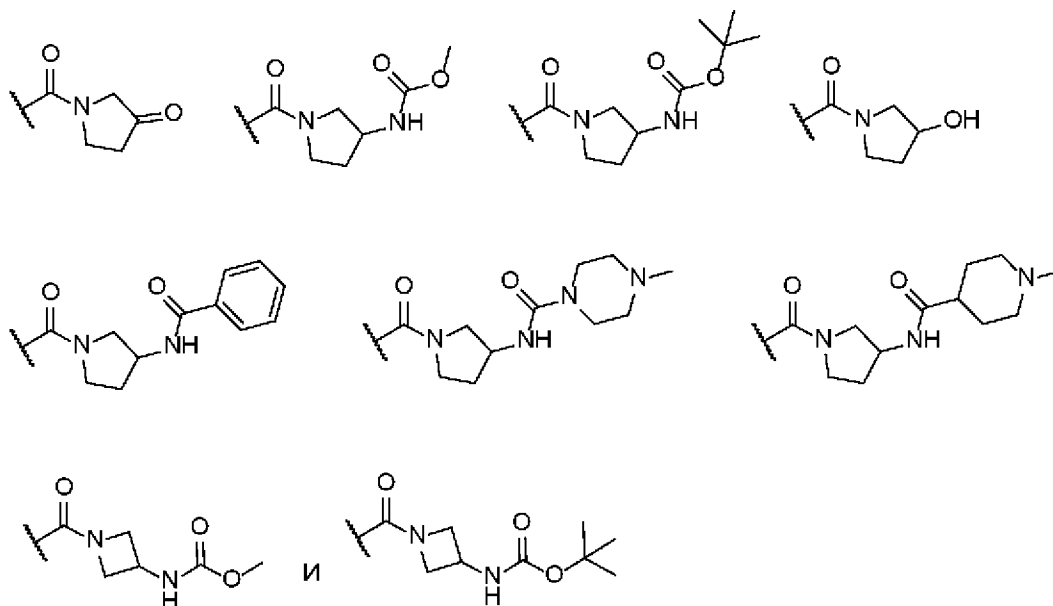
[00057] В некоторых вариантах осуществления R²¹⁰ означает , где X^{10} выбран из группы, состоящей из следующих: S, O и NR²⁹. В некоторых случаях X^{10} означает O. В некоторых случаях X^{10} означает S. В некоторых случаях X^{10} означает NR²⁹ где R²⁹ означает (C₁-C₆)алкил. В некоторых случаях R²⁹ означает H. В некоторых случаях R²⁹ означает метил.

[00058] В некоторых вариантах осуществления R²¹⁰ означает , где X^{11} выбран из группы, состоящей из следующих: CH, CR³¹, S, O и N, и X^{12} выбран из группы, состоящей из следующих: S, O и NR²⁹. В некоторых случаях X^{11} означает N. В некоторых случаях X^{12} означает O или S. В некоторых случаях X^{11} означает N и X^{12} означает O. В некоторых случаях X^{11} означает N и X^{12} означает S.

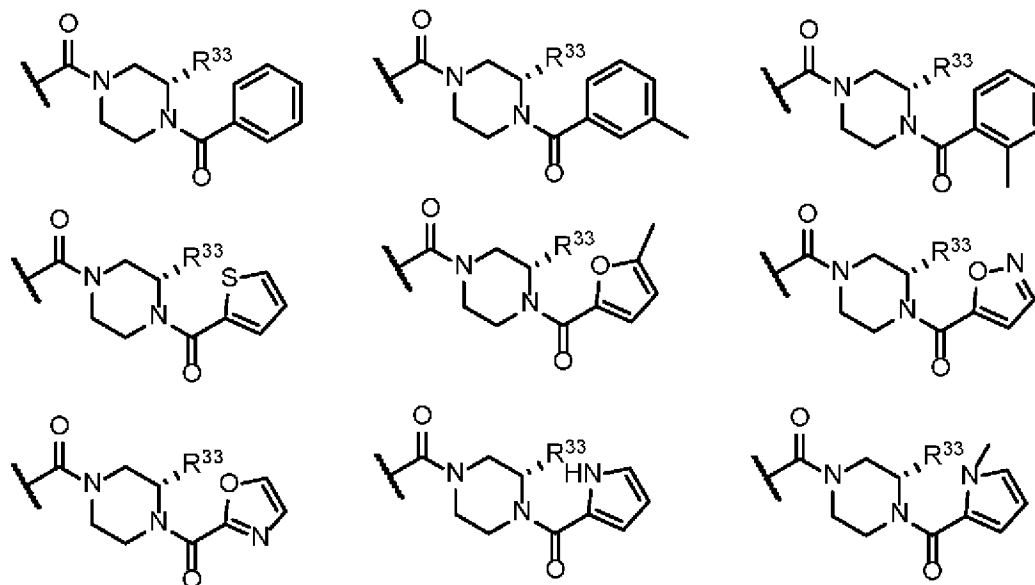
[00059] В некоторых вариантах осуществления R²¹⁰ означает , где X^{13} выбран из группы, состоящей из следующих: S, O и NR²⁹. В некоторых случаях X^{13} означает NR²⁹. В некоторых случаях R²⁹ означает H. В некоторых случаях R²⁹ означает

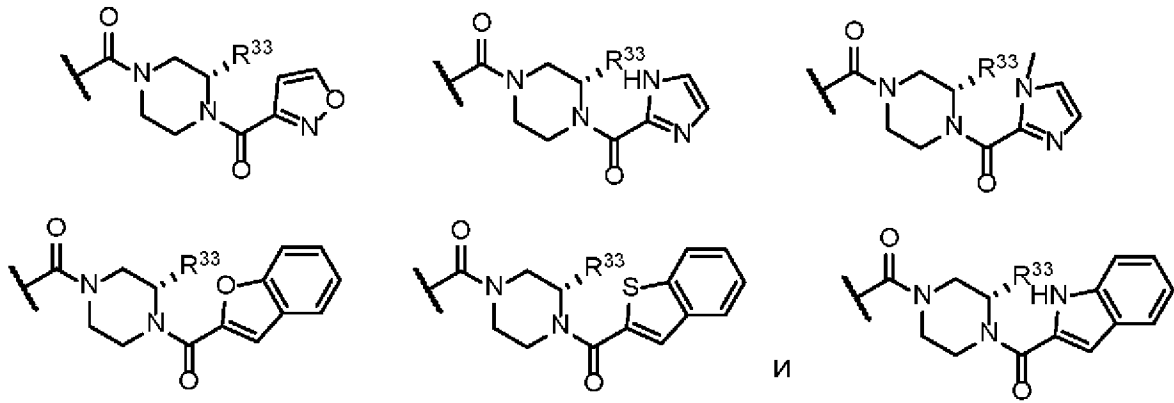
метил. В некоторых случаях X^{13} означает S. В некоторых случаях X^{13} означает O.

[00060] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia)-(Id) любой из R^4 - R^{4d} выбран из группы, состоящей из следующих:



[00061] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia)-(Id) любой из R^4 - R^{4d} выбран из группы, состоящей из следующих:

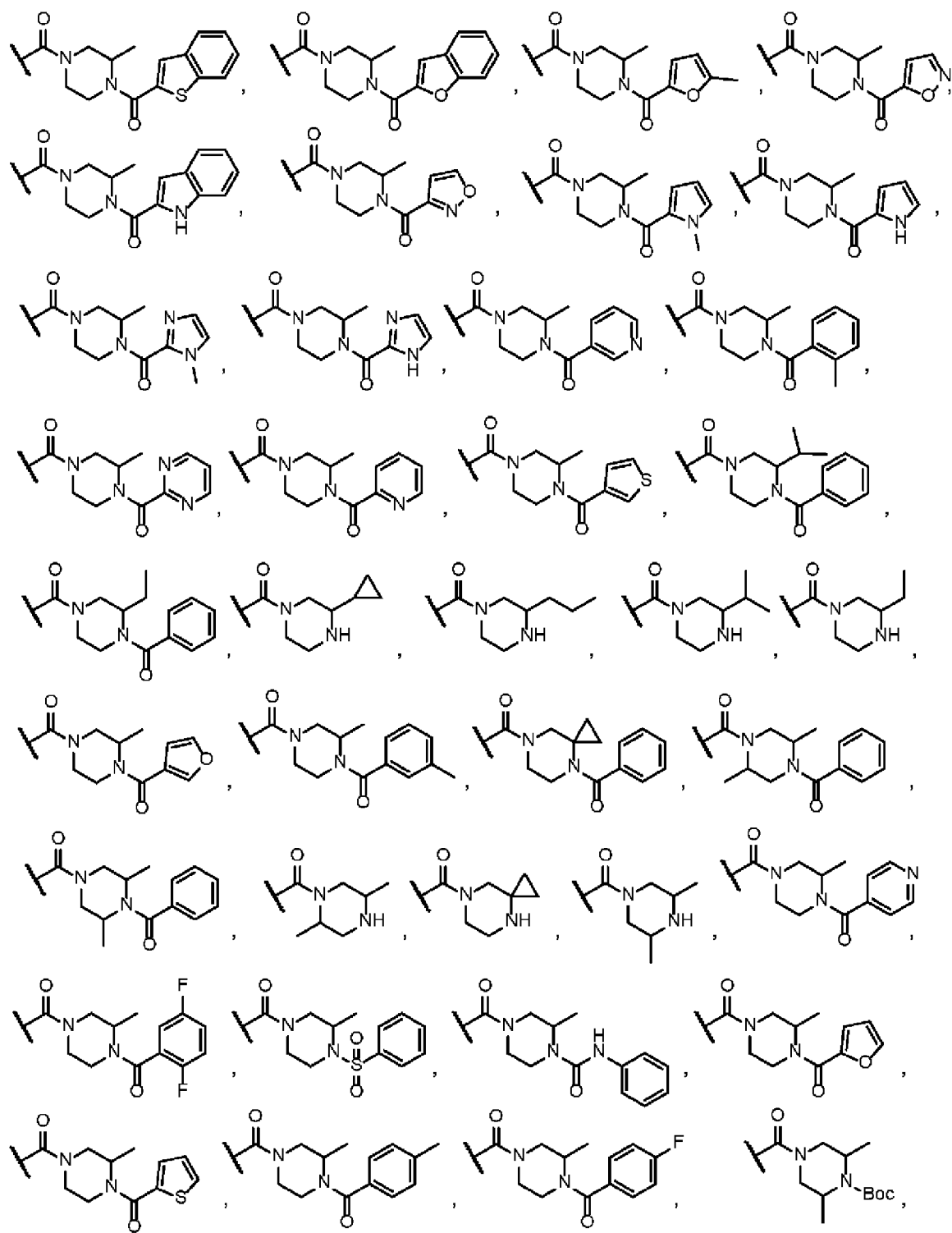




где:

каждый R^{33} независимо выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил и необязательно замещенный циклоалкил. В некоторых случаях каждый R^{33} независимо выбран из группы, состоящей из следующих: метил, этил, пропил, изопропил, бутил и трет-бутил. В некоторых случаях каждый R^{33} означает метил. В некоторых случаях каждый R^{33} означает этил. В некоторых случаях каждый R^{33} означает пропил. В некоторых случаях каждый R^{33} означает изопропил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{33} независимо выбран из группы, состоящей из следующих: (C_1 - C_6)циклоалкил. В некоторых случаях каждый R^{33} означает циклопропил. В некоторых случаях каждый R^{33} означает циклобутил. В некоторых случаях каждый R^{33} означает циклопентил. В некоторых случаях каждый R^{33} означает циклогексил.

[00062] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia)-(Id) любой из R^4 - R^{4d} выбран из группы, состоящей из следующих:



Y^1 , Y^2 и Y^3 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: CR^{14} и N ;

Z выбран из группы, состоящей из следующих: O , S , CHR^{11} и NR^{12} ;

n равно от 0 до 4;

R^{11} выбран из группы, состоящей из следующих: H , NH_2 , CN , CH_2NH_2 , NO_2 , галоген, OR^{2a} , $C(O)R^{2b}$, CO_2R^{2c} , $C(O)NR^{5R^6}$, необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C_1-C_5) алкил и необязательно замещенная (C_1-C_5) алкоксигруппа и необязательно замещенный гетероцикл;

R^{12} выбран из группы, состоящей из следующих: H , NH_2 , галоген, $C(O)R^{2d}$, CO_2R^{2e} , $C(O)NR^{5R^6}$ и необязательно замещенный (C_1-C_5) алкил;



выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный (C_1-C_6) алкилциклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический (C_4-C_{10}) карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический (C_4-C_{10}) гетероцикл;

R^{13} выбран из группы, состоящей из следующих: H , NH_2 , CN , CH_2NH_2 , NO_2 , галоген, OR^{2f} , $C(O)R^{2g}$, CO_2R^{2h} , $C(O)NR^{5R^6}$, NR^{5R^6} , необязательно замещенный (C_1-C_5) алкил и необязательно замещенная (C_1-C_5) алкоксигруппа и необязательно замещенный гетероцикл;

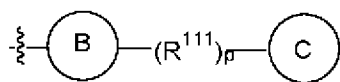
R^{14} выбран из группы, состоящей из следующих: H , OH , NH_2 , CN , CF_3 , OCF_3 , CH_2NH_2 , галоген, необязательно замещенный (C_1-C_5) алкил, необязательно замещенная (C_1-C_5) алкоксигруппа, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный карбоцикл и необязательно замещенный гетероцикл;

R^{15} выбран из группы, состоящей из следующих: H , галоген, $NHC(O)R^{2i}$, OR^{2j} , $C(O)R^{2k}$, $OC(O)R^{2l}$, CO_2R^{2m} , $C(O)NR^{5R^6}$, NR^{5R^6} , необязательно замещенный (C_1-C_5) алкил, необязательно замещенная (C_1-C_5) алкоксигруппа, необязательно замещенный циклоалкил и необязательно замещенный гетероцикл;

R^{20} выбран из группы, состоящей из следующих: H , галоген, необязательно замещенный (C_1-C_5) алкил, необязательно замещенная (C_1-C_5) алкоксигруппа, необязательно замещенный карбоцикл и необязательно замещенный гетероцикл; и

$R^{2a}-R^{2m}$ независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H , необязательно замещенный (C_1-C_{10}) алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл, и необязательные заместители алкила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероцикла независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H , OH , NH_2 , NO_2 , OCF_3 , CF_3 , галоген, гетероцикл, гетероарил, необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C_1-C_5) алкил и необязательно замещенная (C_1-C_5) алкоксигруппа.

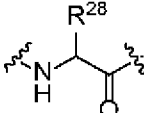
[00064] В некоторых вариантах осуществления R^6 выбран из группы, состоящей из следующих:

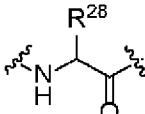


где:

кольцо В и кольцо С все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный карбоцикл и необязательно замещенный гетероцикл;

каждый R^{111} независимо выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно

замещенный (C_1-C_6) алкил, , $-C(O)(R^{111a})p^1$, $-C(O)O(R^{111b})p^2$, $-S(O)(R^{111c})p^3$, $-SO_2(R^{111d})p^4$ и $-C(O)NR^{27}(R^{111e})p^5$; где $R^{111a}-R^{111e}$ все независимо означают необязательно

замещенный (C_1-C_6) алкил,  ;

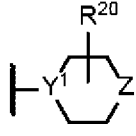
$R^{27}-R^{28}$ все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C_1-C_6) алкил; и

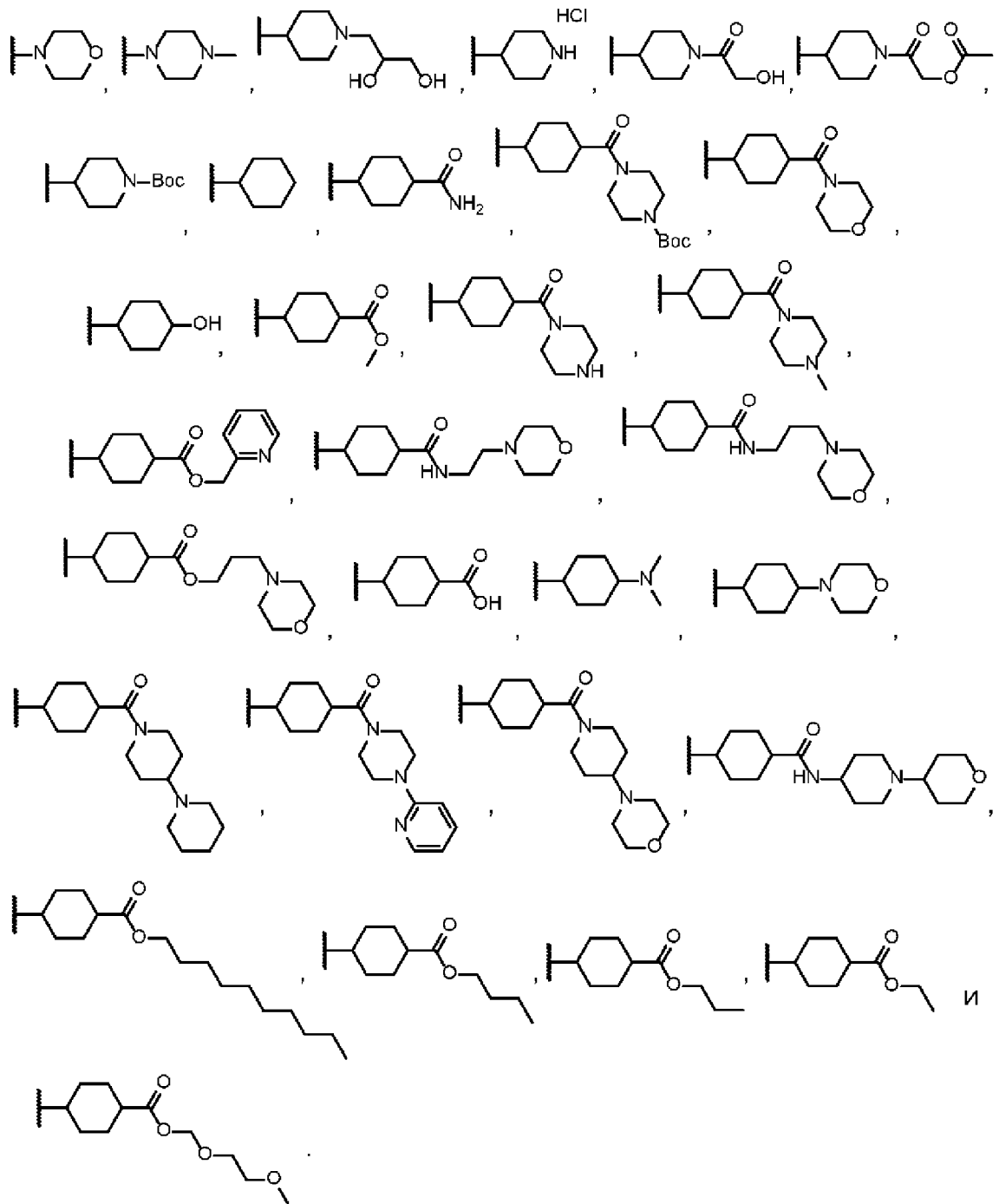
$p-p^5$ все независимо равны от 0 до 3.

[00065] В некоторых вариантах осуществления R^6 , R^{111} выбран из группы, состоящей из следующих: $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NH-$, $-S(O)-$ и $-SO_2-$; и кольцо В и кольцо С независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный арил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R^{111} означает $-C(O)-$ и одно или оба кольцо В и кольцо С представляют собой необязательно замещенный арил. R^{111} означает $-C(O)O-$ и одно или оба кольцо В и кольцо С представляют собой необязательно замещенный арил. R^{111} означает $-C(O)NH-$ и одно или оба кольцо В и кольцо С представляют собой необязательно замещенный арил. R^{111} означает $-S(O)-$ и одно или оба кольцо В и кольцо С представляют собой необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления R^{111} означает $-SO_2-$ и одно или оба кольцо В и кольцо С представляют собой необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления R^{111} означает $-C(O)-$ и одно или оба кольцо В и кольцо С представляют собой необязательно замещенный карбоцикл. R^{111} означает $-C(O)O-$ и одно или оба кольцо В и кольцо С представляют собой необязательно замещенный карбоцикл. R^{111} означает $-C(O)NH-$ и одно или оба кольцо В и кольцо С представляют собой необязательно замещенный карбоцикл. R^{111} означает $-S(O)-$ и одно или оба кольцо В и кольцо С представляют собой необязательно замещенный карбоцикл. В некоторых вариантах осуществления R^{111} означает $-SO_2-$ и одно или оба кольцо В и кольцо С представляют собой необязательно замещенный карбоцикл. В некоторых вариантах осуществления R^{111} означает $-C(O)-$ и одно или оба кольцо В и кольцо С представляют собой необязательно

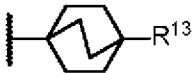

замещенный гетероарил. R^{111} означает $-C(O)O-$ и одно или оба кольцо В и кольцо С представляют собой необязательно замещенный гетероарил. R^{111} означает $-C(O)NH-$ и одно или оба кольцо В и кольцо С представляют собой необязательно замещенный гетероарил. R^{111} означает $-S(O)-$ и одно или оба кольцо В и кольцо С представляют собой необязательно замещенный гетероарил. В некоторых случаях R^{111} означает $-SO_2-$ и одно или оба кольцо В и кольцо С представляют собой необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{111} означает $-C(O)-$ и одно или оба кольцо В и кольцо С представляют собой необязательно замещенный гетероцикл. R^{111} означает $-C(O)O-$ и одно или оба кольцо В и кольцо С представляют собой необязательно замещенный гетероцикл. R^{111} означает $-C(O)NH-$ и одно или оба кольцо В и кольцо С представляют собой необязательно замещенный гетероцикл. R^{111} означает $-S(O)-$ и одно или оба кольцо В и кольцо С представляют собой необязательно замещенный гетероцикл. В некоторых случаях R^{111} означает $-SO_2-$ и одно или оба кольцо В и кольцо С представляют собой необязательно замещенный гетероцикл.

[00066] В некоторых вариантах осуществления одно или оба из кольца В и кольца С представляют собой необязательно замещенный пиперазин. В некоторых случаях кольцо В представляет собой необязательно замещенный пиперазин и кольцо С выбрано из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный карбоцикл и необязательно замещенный гетероцикл. В некоторых случаях кольцо С представляет собой необязательно замещенный пиперазин и кольцо В выбрано из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный карбоцикл и необязательно замещенный гетероцикл. В некоторых случаях оба кольцо В и кольцо С представляют собой пиперазин.

[00067] В некоторых вариантах осуществления R^6 означает  и выбран из группы, состоящей из следующих:

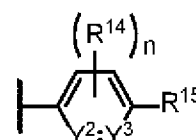
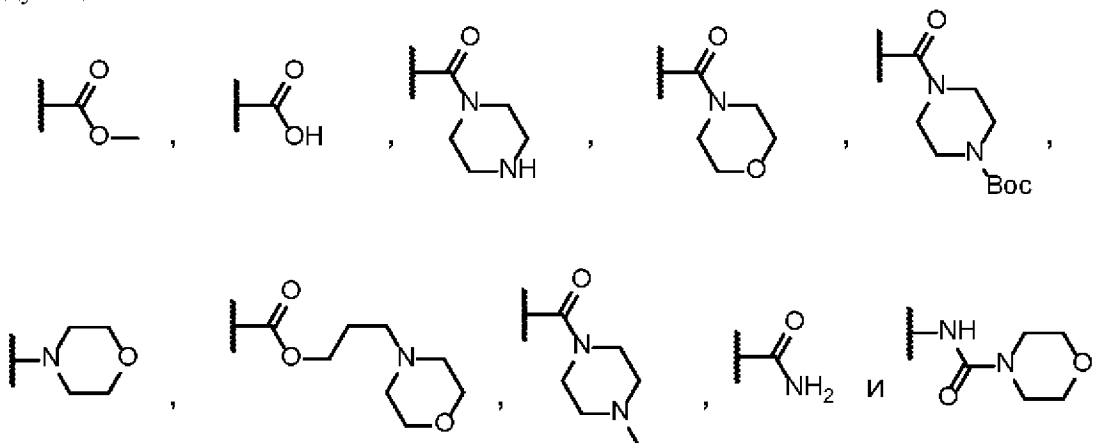


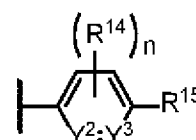
[00068] В некоторых вариантах осуществления R^6 означает  и выбран

из группы, состоящей из следующих: , и . В некоторых вариантах осуществления R^{13} означает $-C(O)OR^{41a}$, $-NHC(O)R^{41b}$, $-C(O)NHR^{41c}$, $C(O)R^{41d}$, $C(O)NH_2$, гетероцикл, где $R^{41a}-R^{41d}$ независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный гетероцикл (например, морфолин, пиперидин, морфолин-3-он) и необязательно

замещенный (C₁-C₆)алкилгетероцикл.

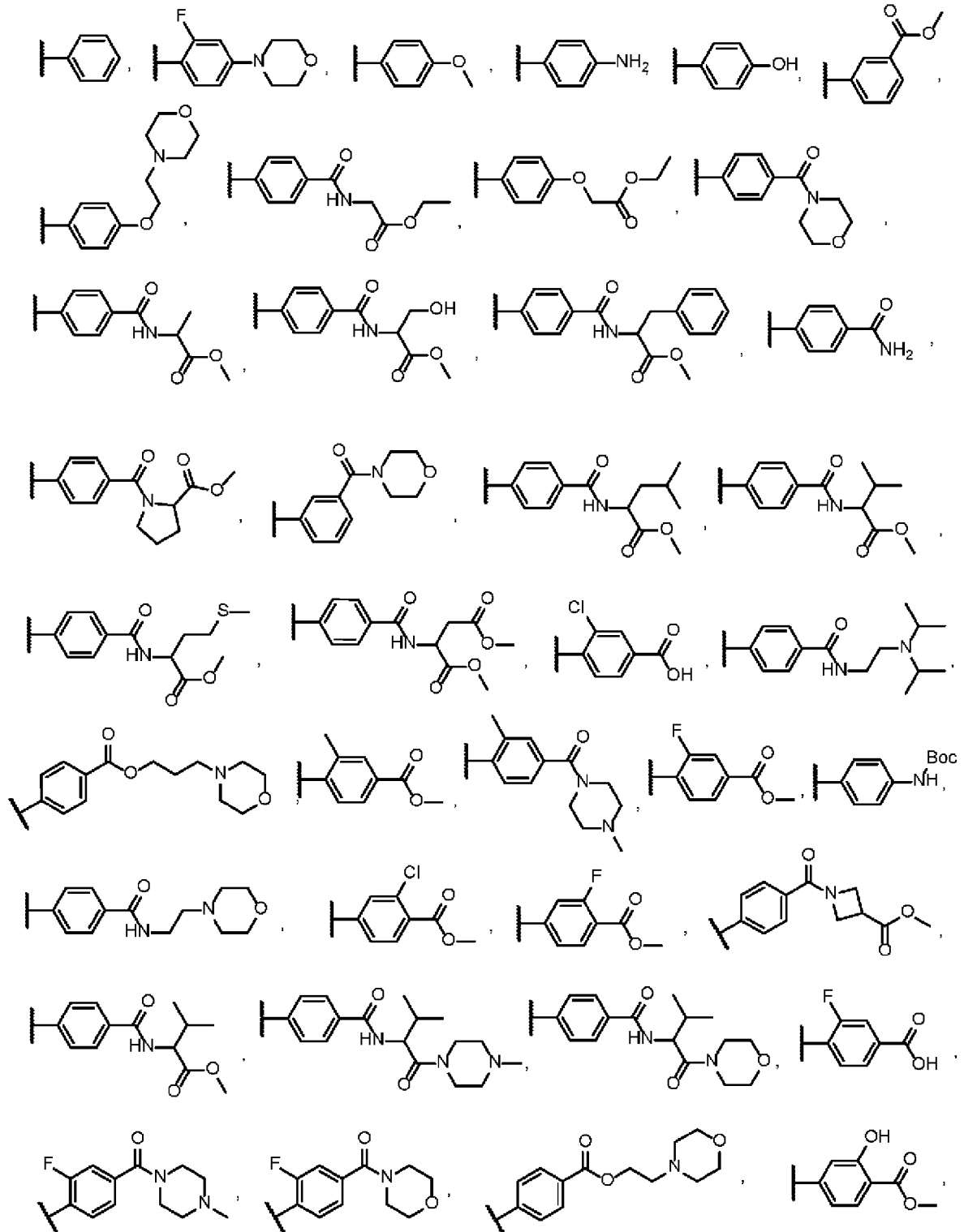
[00069] В некоторых вариантах осуществления R¹³ выбран из группы, состоящей из следующих:

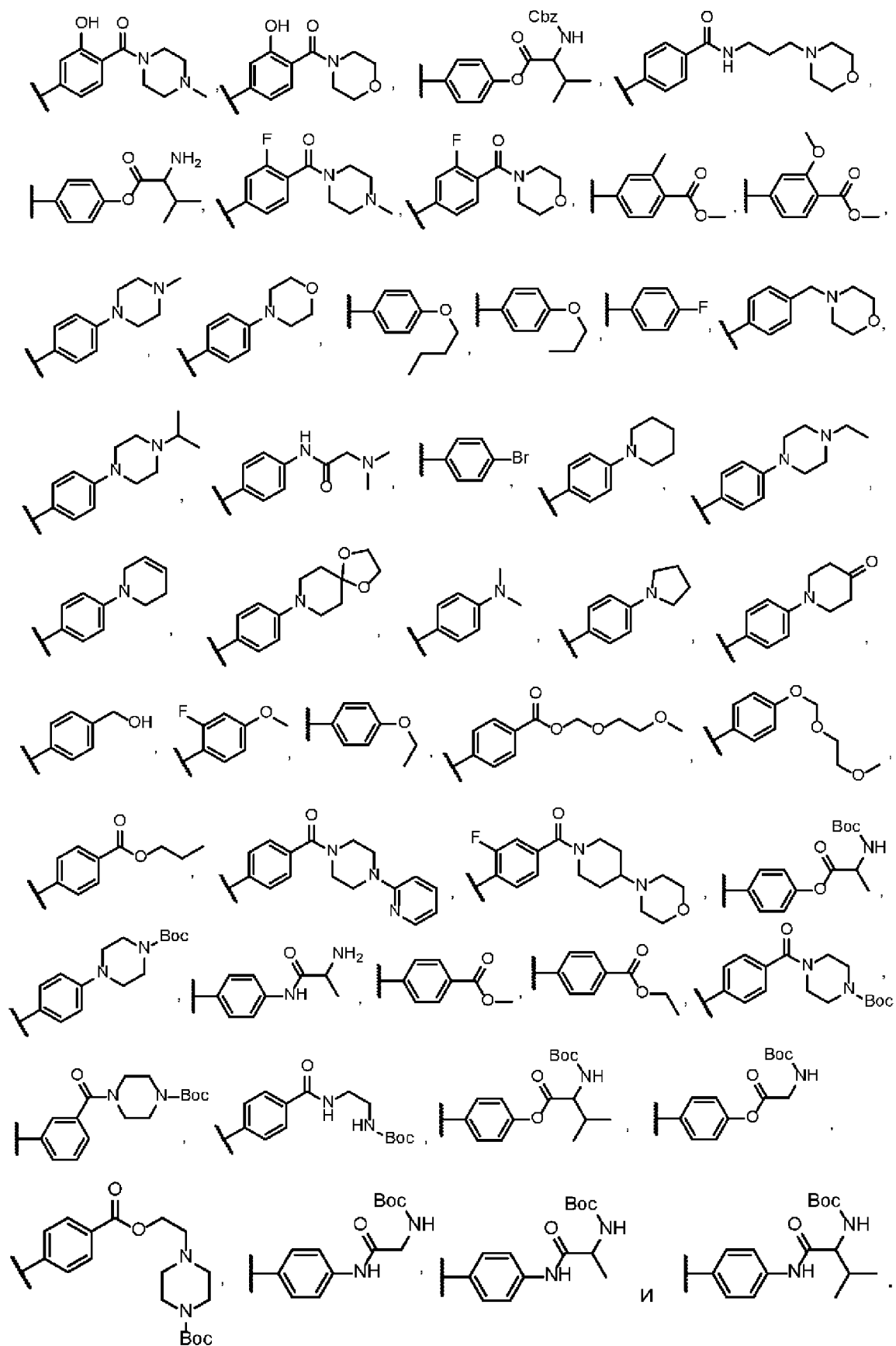


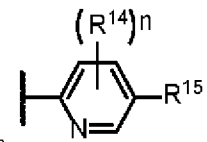
[00070] В некоторых вариантах осуществления R⁶ означает . В другом варианте осуществления Y² и Y³ все означают CR¹⁴. В другом варианте осуществления каждый R¹⁴ независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH₂, CN, CF₃, OCF₃, CH₂NH₂, галоген, -C(O)R^{42f}, -OC(O)R^{42g}, необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил и необязательно замещенная (C₁-C₅)алкоксигруппа, где R^{42f} - R^{42g} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: -OH, необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенная (C₁-C₁₀)алкоксигруппа, необязательно замещенный гетероцикл (например, пиперазин, пирролидин, азетидин, пиперидин, или морфолин), необязательно замещенный -O-(C₁-C₆)алкилгетероцикл и аминокислота. В другом варианте осуществления R¹⁵ выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, -OC(O)R^{42a}, -C(O)R^{42b}, -C(O)NHR^{42c}, R^{42d} или -OR^{42e}, где R^{42a} - R^{42e} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: -OH, необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенная (C₁-C₁₀)алкоксигруппа, необязательно замещенный гетероцикл (например, пиперазин, пирролидин, азетидин, пиперидин, или морфолин), необязательно замещенный -O-(C₁-C₆)алкилгетероцикл и аминокислота. В некоторых вариантах осуществления R⁶, где n равно 1 или более, одна группа R¹⁴ означает -C(O)R^{42f}, где R^{42f} выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный гетероцикл (например, пиперазин, пирролидин, азетидин, пиперидин, или морфолин) и необязательно замещенная (C₁-C₁₀)алкоксигруппа (например, -OCH₃). В некоторых вариантах осуществления R⁶, R¹⁵

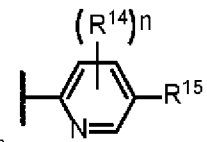
означает $-C(O)R^{42b}$, где R^{42b} выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный гетероцикл (например, пиперазин, пирролидин, азетидин, пиперидин, или морфолин) и необязательно замещенная (C_1 - C_{10})алкоксигруппа (например, $-OCH_3$).

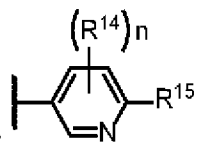
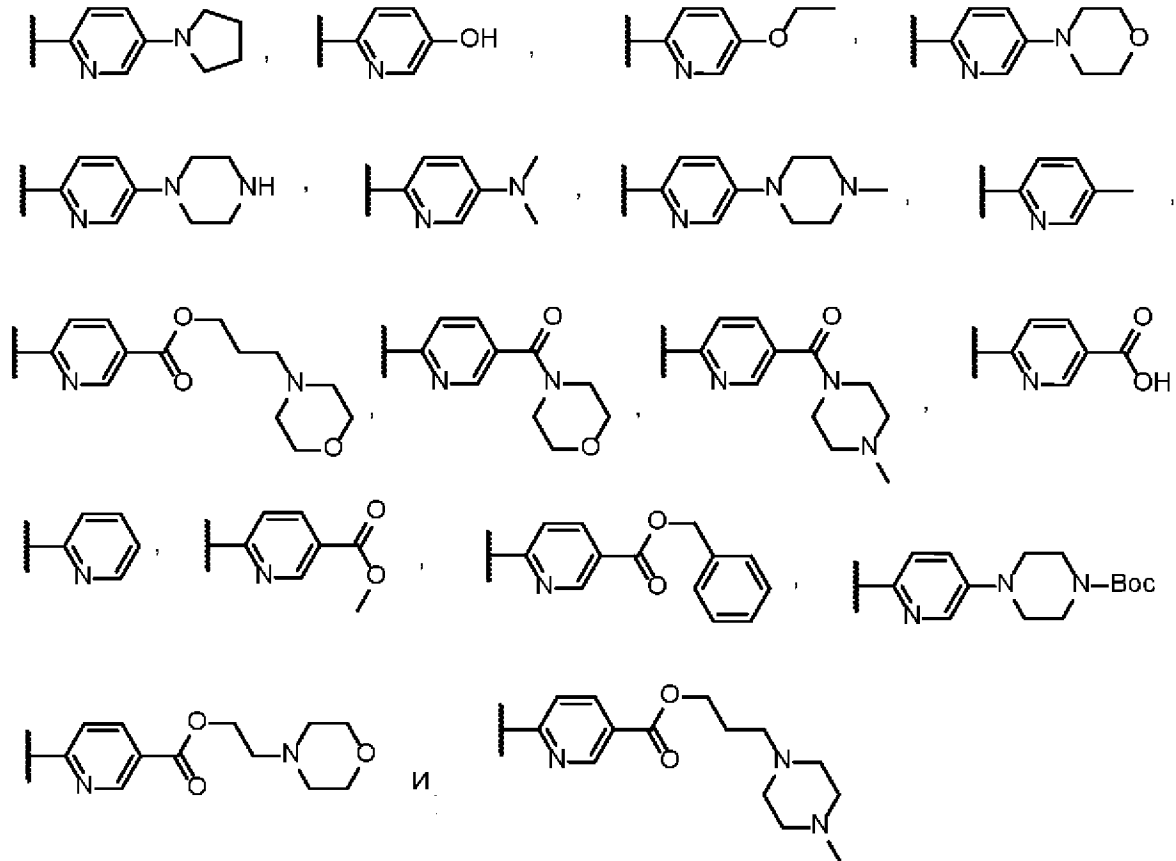
[00071] В некоторых вариантах осуществления R^6 выбран из группы, состоящей из следующих:

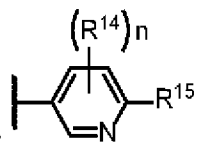


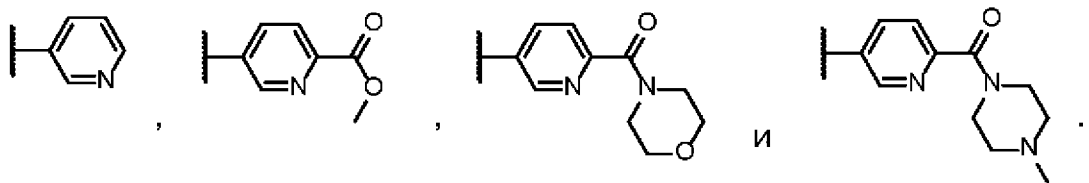




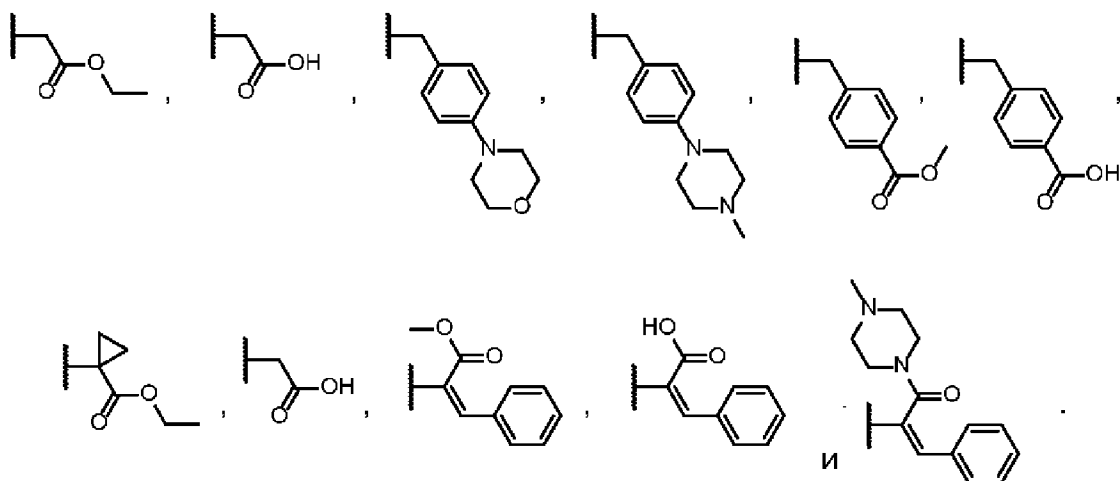
[00072] В некоторых вариантах осуществления R^6 означает  и n равно от 0 до 3. В другом варианте осуществления R^6 выбран из группы, состоящей из следующих:



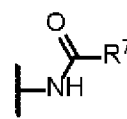
[00073] В некоторых вариантах осуществления R^6 означает ; и n равно от 0 до 3. В некоторых вариантах осуществления R^{15} означает H, $C(O)OR^{51}$ или $C(O)R^{51}$, где R^{51} означает H или необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил, или необязательно замещенный гетероцикл (например, морфолин или пиперазин). В другом варианте осуществления R^6 выбран из группы, состоящей из следующих:



[00074] В некоторых вариантах осуществления R^5 означает H или Me и R^6 выбран из группы, состоящей из следующих:

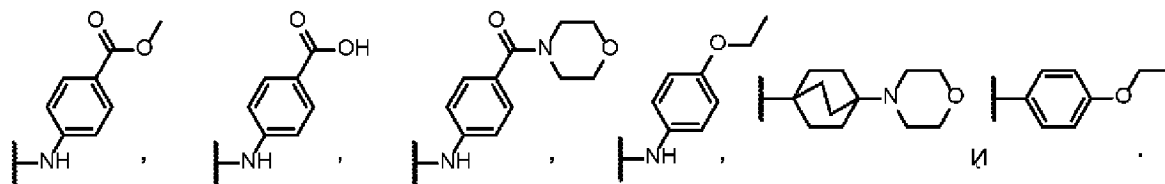


[00075] В некоторых вариантах осуществления R^4 означает

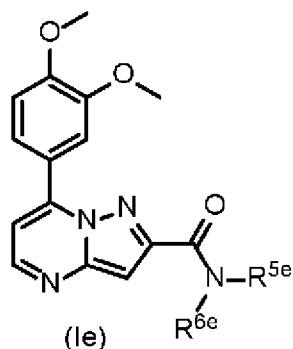


[00076] В некоторых вариантах осуществления R^7 выбран из группы, состоящей из следующих: обязательно замещенная N-анилиновая группа, обязательно замещенный фенил и обязательно замещенный бициклический карбоцикл.

[00077] В некоторых вариантах осуществления R^7 выбран из группы, состоящей из следующих:



[00078] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Ie):



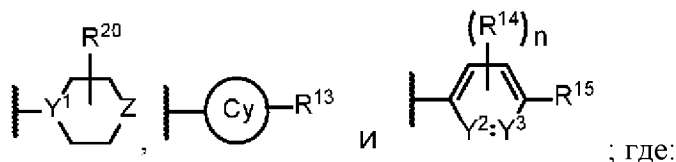
где:

R^{5e} и R^{6e} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, обязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил, обязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкенил, обязательно замещенный арил, обязательно замещенный гетероарил, обязательно замещенный ариалкил, обязательно замещенный циклоалкил, обязательно

замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

или R^{5c} и R^{6c} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл.

[00079] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie) R^{5c} означает H или Me и R^{6c} выбран из группы, состоящей из следующих:



Y^1 , Y^2 и Y^3 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: CR^{14} и N;

Z выбран из группы, состоящей из следующих: O, S, CHR^{11} и NR^{12} ;

n равно от 0 до 4;

R^{11} выбран из группы, состоящей из следующих: H, NH_2 , CN, CH_2NH_2 , NO_2 , галоген, OR^{2a} , $C(O)R^{2b}$, CO_2R^{2c} , $C(O)NR^5R^6$, необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C_1-C_5) алкил и необязательно замещенная (C_1-C_5) алкоксигруппа и необязательно замещенный гетероцикл;

R^{12} выбран из группы, состоящей из следующих: H, NH_2 , галоген, $C(O)R^{2d}$, CO_2R^{2e} , $C(O)NR^5R^6$ и необязательно замещенный (C_1-C_5) алкил;



выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный (C_1-C_6) алкилциклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический (C_4-C_{10}) карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический (C_4-C_{10}) гетероцикл;

R^{13} выбран из группы, состоящей из следующих: H, NH_2 , CN, CH_2NH_2 , NO_2 , галоген, OR^{2f} , $C(O)R^{2g}$, CO_2R^{2h} , $C(O)NR^5R^6$, NR^5R^6 , необязательно замещенный (C_1-C_5) алкил и необязательно замещенная (C_1-C_5) алкоксигруппа и необязательно замещенный гетероцикл;

R^{14} выбран из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH_2 , CN, CF_3 , OCF_3 , CH_2NH_2 , галоген, необязательно замещенный (C_1-C_5) алкил, необязательно замещенная (C_1-C_5) алкоксигруппа, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный карбоцикл и необязательно замещенный гетероцикл;

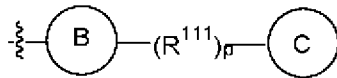
R^{15} выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, $NHC(O)R^{2i}$, OR^{2j} , $C(O)R^{2k}$, $OC(O)R^{2l}$, CO_2R^{2m} , $C(O)NR^5R^6$, NR^5R^6 , необязательно замещенный (C_1-C_5) алкил, необязательно замещенная (C_1-C_5) алкоксигруппа, необязательно замещенный циклоалкил и необязательно замещенный гетероцикл; и

R^{20} выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, необязательно

замещенный (C₁-C₅)алкил, необязательно замещенная (C₁-C₅)алкоксигруппа, необязательно замещенный карбоцикл и необязательно замещенный гетероцикл; и

R^{2a}-R^{2m} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C₁-C₁₀) алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл, и необязательные заместители алкила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероцикла независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH₂, NO₂, OCF₃, CF₃, галоген, гетероцикл, гетероарил, необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил и необязательно замещенная (C₁-C₅)алкоксигруппа.

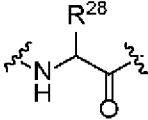
[00080] В некоторых вариантах осуществления R^{6e} выбран из группы, состоящей из следующих:

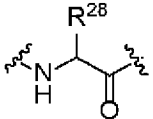


где:

кольцо В и кольцо С все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный карбоцикл и необязательно замещенный гетероцикл;

каждый R¹¹¹ независимо выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно

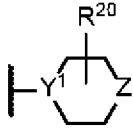
замещенный (C₁-C₆)алкил, , -C(O)(R^{111a})_{p¹}, -C(O)O(R^{111b})_{p²}, -S(O)(R^{111c})_{p³}, -SO₂(R^{111d})_{p⁴} и -C(O)NR²⁷(R^{111e})_{p⁵}; где R^{111a}-R^{111e} все независимо означают необязательно

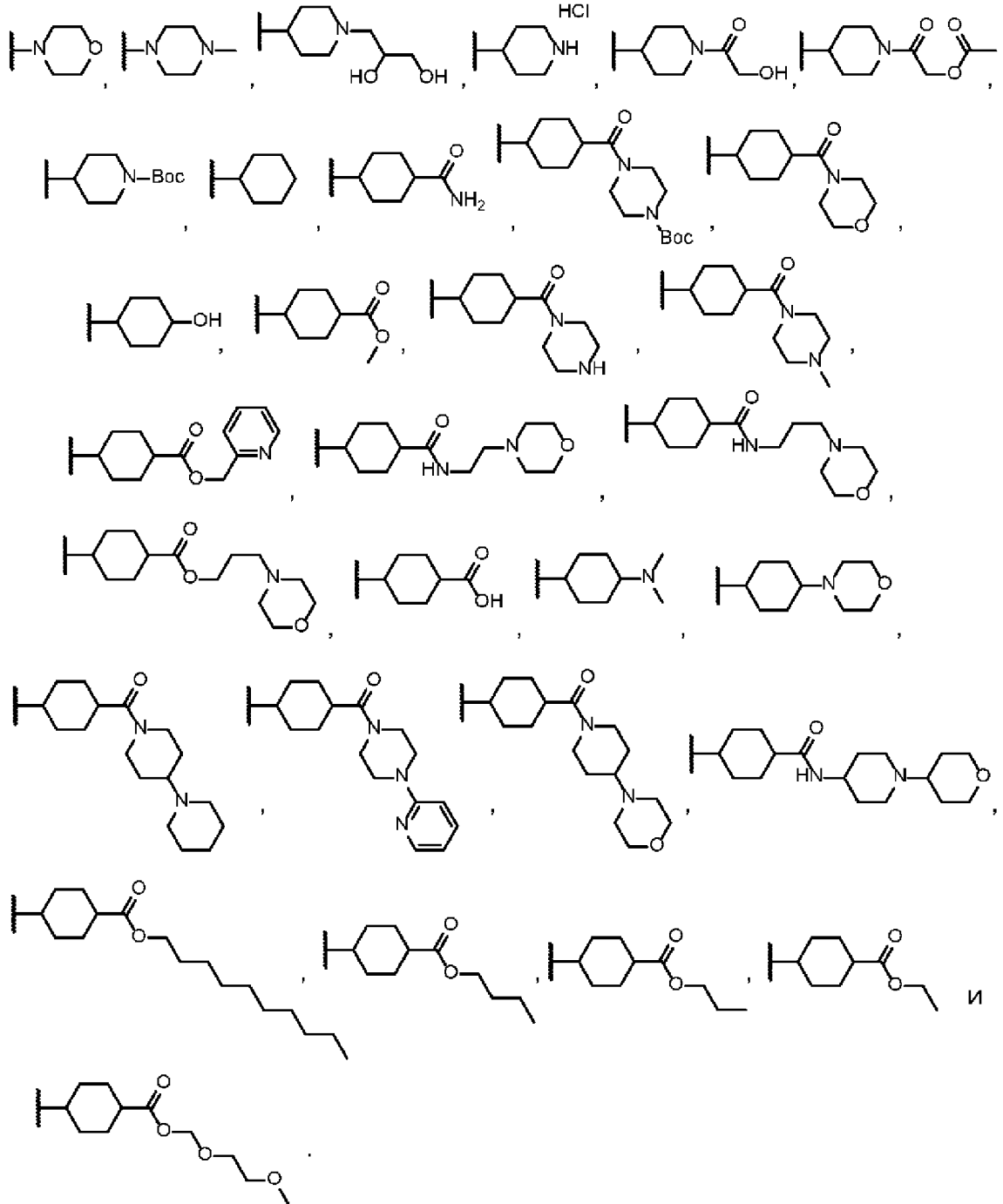
замещенный (C₁-C₆)алкил,  ;

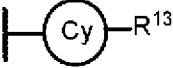
R²⁷-R²⁸ все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил; и



p-p⁵ все независимо равны от 0 до 3.

[00081] В некоторых вариантах осуществления R^{6e}, R¹¹¹ выбран из группы, состоящей из следующих: -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NH-, -S(O)- и -SO₂-; и кольцо В и кольцо С независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный арил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R¹¹¹ означает -C(O)- и одно или оба кольцо В и кольцо С представляют собой необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления R¹¹¹ означает -C(O)O- и одно или оба кольцо В и кольцо С представляют собой необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления R¹¹¹ означает -C(O)NH- и одно или оба кольцо В и кольцо С

[00083] В некоторых вариантах осуществления R^{6c} означает  и выбран из группы, состоящей из следующих:

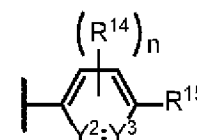
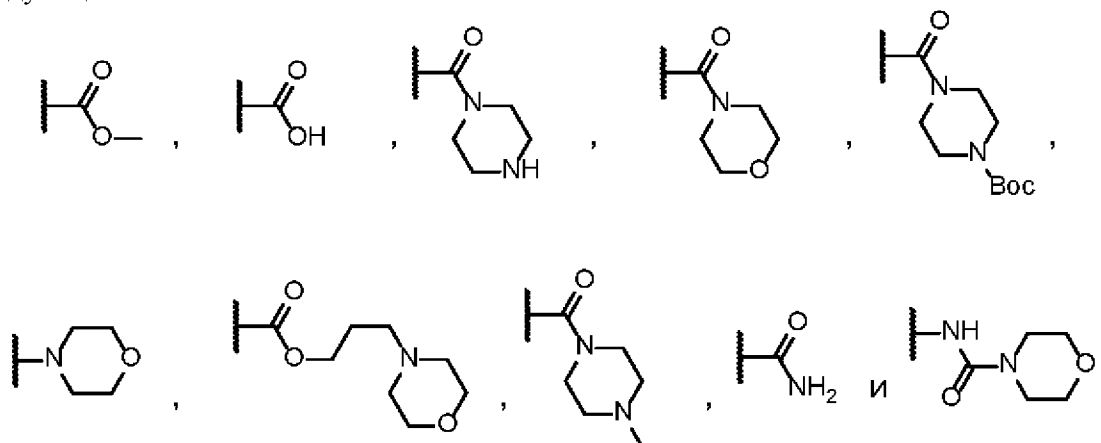


[00084] В некоторых вариантах осуществления R^{6c} означает  и выбран

из группы, состоящей из следующих: , и . В другом варианте

осуществления R^{13} означает $-C(O)OR^{41a}$, $-NHC(O)R^{41b}$, $-C(O)NHR^{41c}$, или $C(O)R^{41d}$, где R^{41a} , R^{41b} , R^{41c} и R^{41d} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный гетероцикл (например, морфолин, пиперидин, морфолин-3-он) и необязательно замещенный (C_1-C_6)алкилгетероцикл.

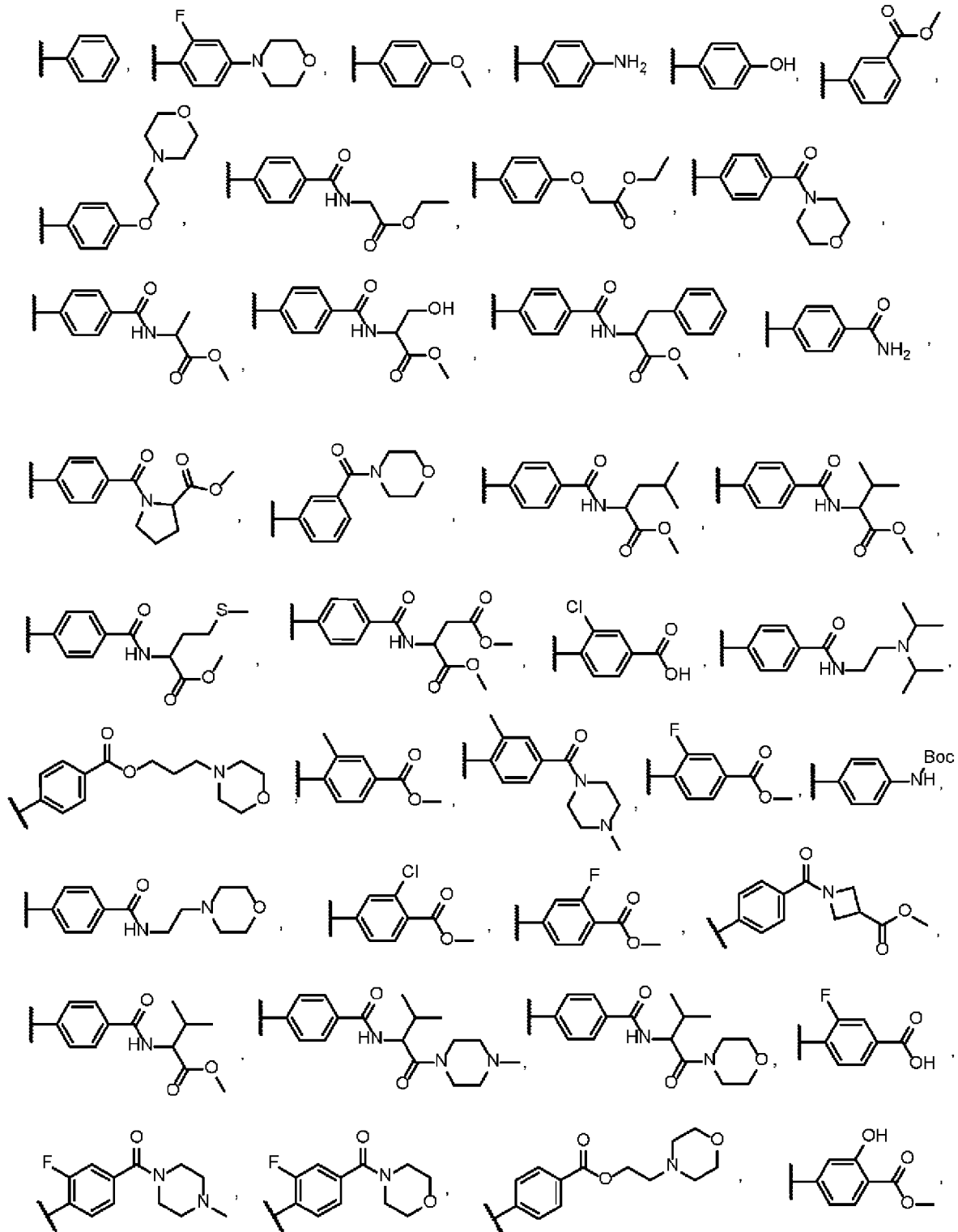
[00085] В некоторых вариантах осуществления R^{13} выбран из группы, состоящей из следующих:

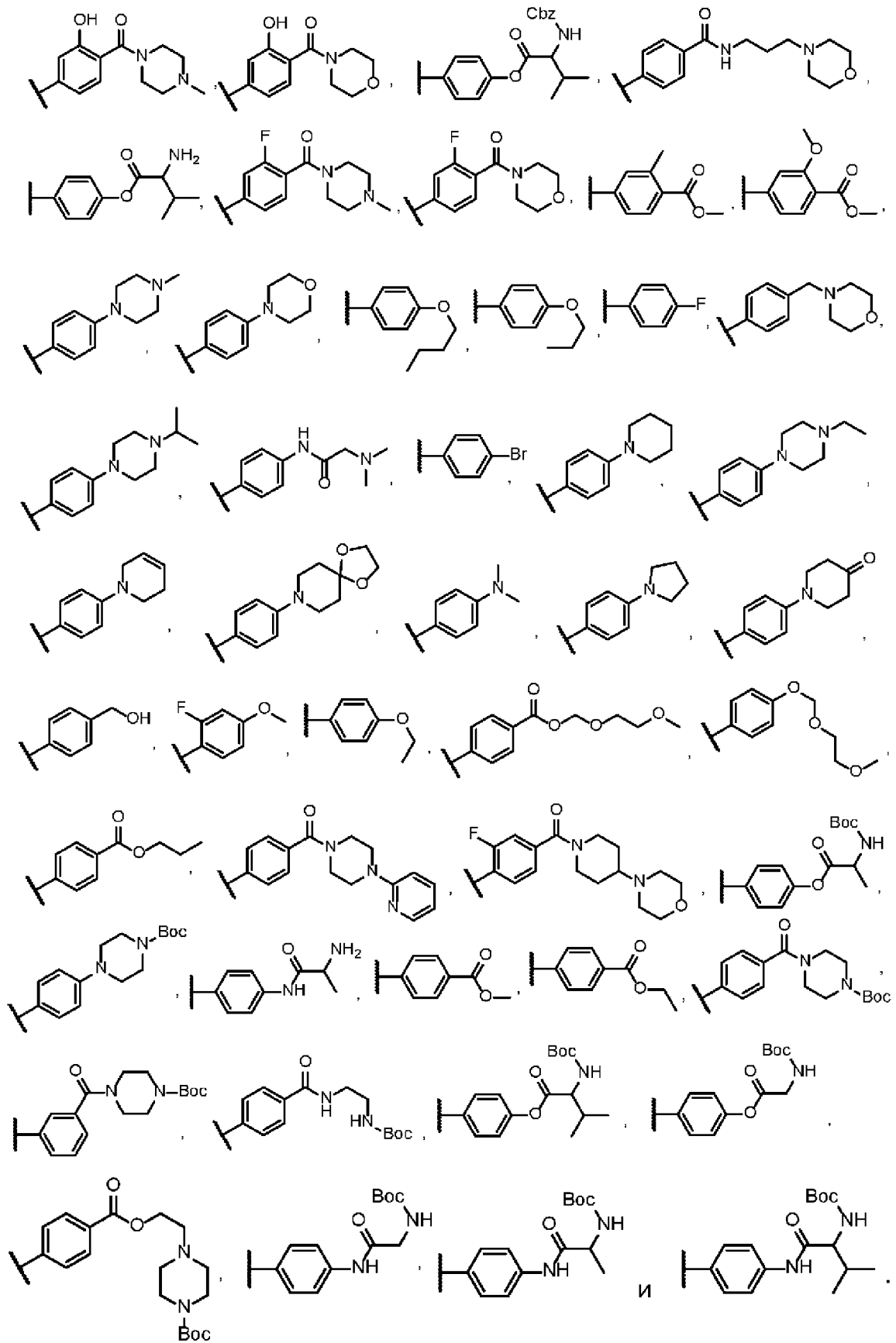


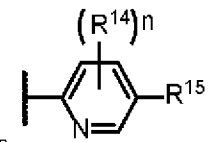
[00086] В некоторых вариантах осуществления R^{6e} означает . В другом варианте осуществления Y^2 и Y^3 все означают CR^{14} . В другом варианте осуществления каждый R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH_2 , CN, CF_3 , OCF_3 , CH_2NH_2 , галоген, $-C(O)R^{42f}$, $-OC(O)R^{42g}$, необязательно замещенный (C_1-C_5)алкил и необязательно замещенная (C_1-C_5)алкоксигруппа, где R^{42f} - R^{42g} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: -OH, необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенная (C_1-C_{10})алкоксигруппа, необязательно замещенный гетероцикл (например, пиперидин, или морфолин), необязательно замещенный -O-(C_1-C_6)алкилгетероцикл и аминокислота. В другом варианте осуществления R^{15} выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, $-OC(O)R^{42a}$, $-C(O)R^{42b}$, $-C(O)NHR^{42c}$, R^{42d} или $-OR^{42e}$, где R^{42a} - R^{42e} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: -OH, необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенная (C_1-C_{10})алкоксигруппа, необязательно замещенный гетероцикл (например, пиперидин, или морфолин), необязательно замещенный -O-(C_1-C_6)алкилгетероцикл и аминокислота. В некоторых вариантах осуществления R^{6e} , где n равно 1 или более, одна группа R^{14} означает $-C(O)R^{42f}$, где R^{42f} выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный

гетероцикл (например, пиперидин, или морфолин) и необязательно замещенная (C_1 - C_{10})алкоксигруппа (например, $-OCH_3$). В некоторых вариантах осуществления R^{6e} , R^{15} означает $-C(O)R^{42b}$, где R^{42b} выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный гетероцикл (например, пиперидин, или морфолин) и необязательно замещенная (C_1 - C_{10})алкоксигруппа (например, $-OCH_3$).

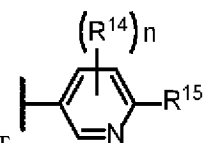
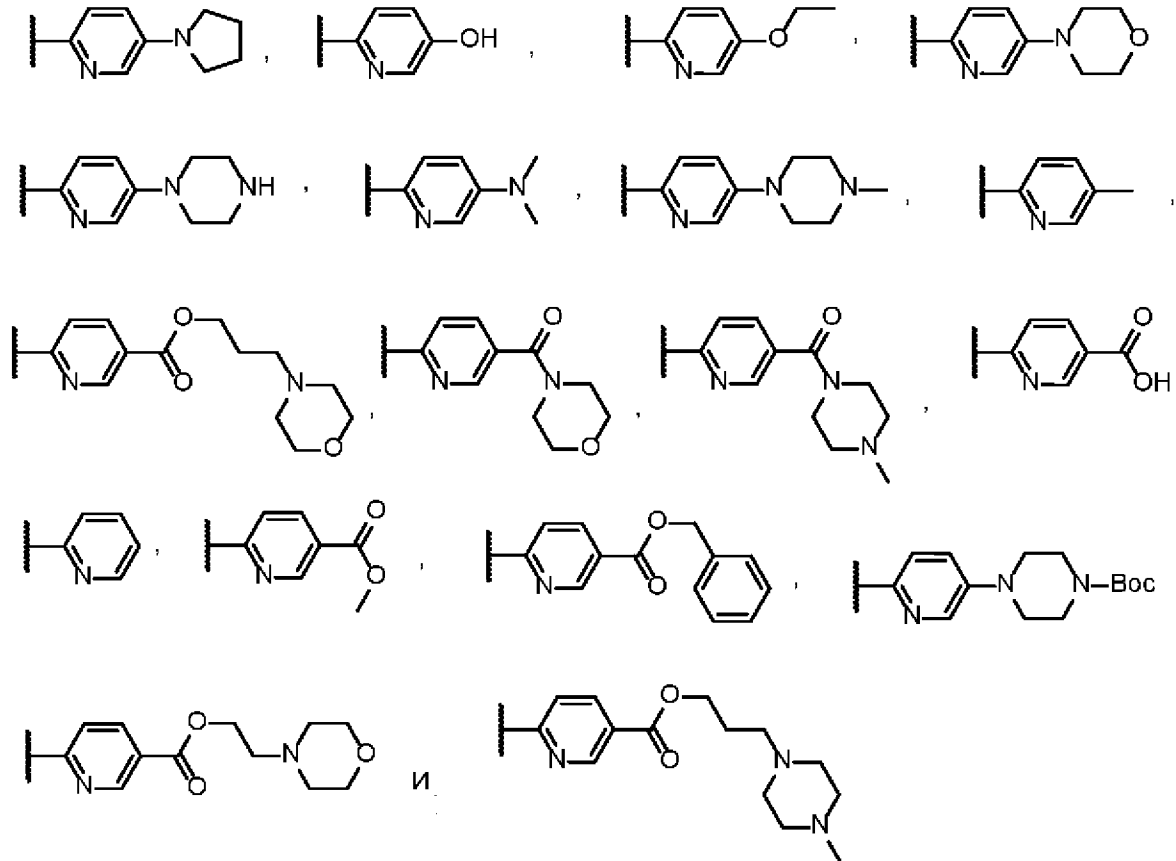
[00087] В некоторых вариантах осуществления R^{6e} выбран из группы, состоящей из следующих:



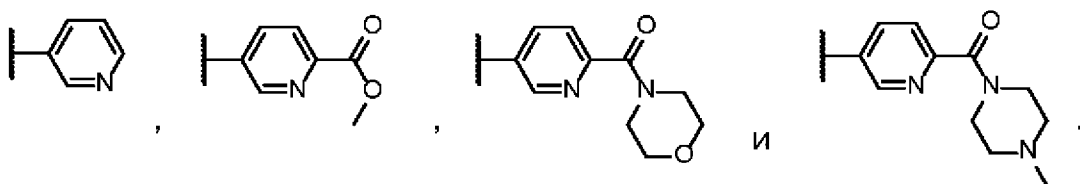




[00088] В некоторых вариантах осуществления R^{6e} означает и n равно от 0 до 3. В другом варианте осуществления R^{6e} выбран из группы, состоящей из следующих:

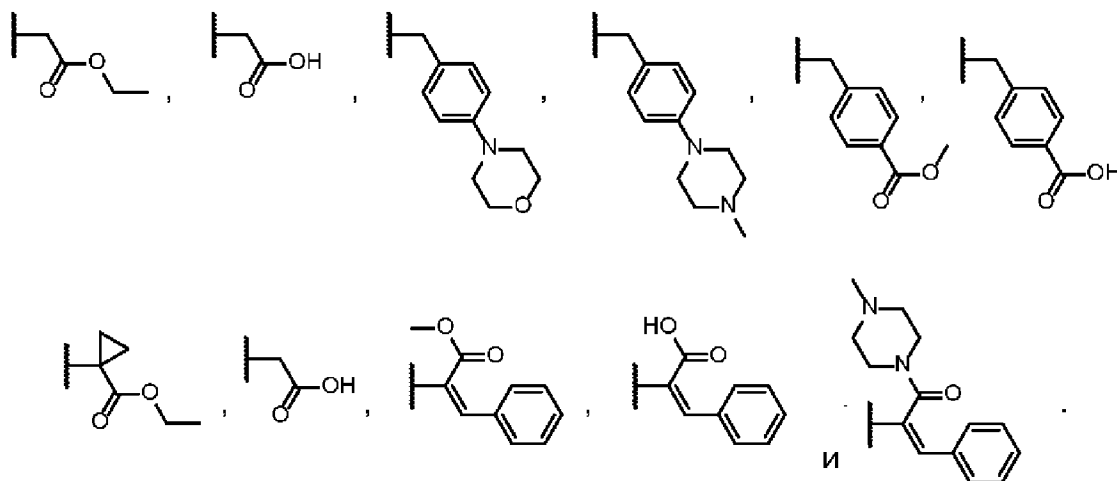


[00089] В некоторых вариантах осуществления R^{6e} означает и n равно от 0 до 3. В некоторых вариантах осуществления R^{15} означает H, $-C(O)OR^{51}$ или $-C(O)R^{51}$, где R^{51} означает H, необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил, или необязательно замещенный гетероцикл (например, морфолин или пиперазин). В другом варианте осуществления R^{6e} выбран из группы, состоящей из следующих:



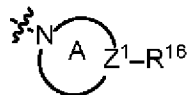
[00090] В некоторых вариантах осуществления R^{5e} означает H или Me и R^{6e} выбран

из группы, состоящей из следующих:



[00091] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie) R^{5e} и R^{6e} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют необязательно замещенный моноциклический или бициклический (C_4 - C_{10})гетероцикл.

[00092] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie) R^{5e} и R^{6e} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют :



где:

кольцо А представляет собой необязательно замещенный моноциклический или бициклический (C_4 - C_{10})гетероцикл;

Z^1 означает CR^{14} или N, где R^{14} выбран из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH_2 , CN, CF_3 , OCF_3 , CH_2NH_2 , галоген, необязательно замещенный (C_1 - C_5)алкил, необязательно замещенная (C_1 - C_5)алкоксигруппа, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный карбоцикл и необязательно замещенный гетероцикл; и

R^{16} выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, $-OR^{22a}$, $-C(O)R^{22b}$, $-CO_2R^{22c}$ и $-C(O)NR^{50}R^{60}$, $-NR^{50}R^{60}$, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный (C_1 - C_5)алкил и необязательно замещенная (C_1 - C_5)алкоксигруппа;

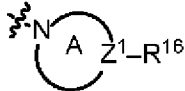
R^{22a} , R^{22b} и R^{22c} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C_1 - C_{10}) алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл; и

R^{50} и R^{60} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил, необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкенил,

необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

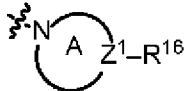
или R⁵⁰ и R⁶⁰ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют необязательно замещенный гетероцикл, или необязательно замещенный гетероарил.

[00093] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), если R^{5c} и R^{6c} вместе образуют:

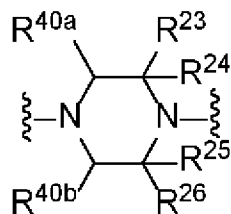


и кольцо A представляет собой пиперидин, то R¹⁶ содержит по меньшей мере одну циклическую группу, выбранную из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный гетероцикл. В некоторых случаях кольцо A представляет собой пиперидин и R¹⁶ включает необязательно замещенный арил. В некоторых случаях необязательно замещенный арил представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых случаях кольцо A представляет собой пиперидин и R¹⁶ включает необязательно замещенный гетероарил. В некоторых случаях кольцо A представляет собой пиперидин и R¹⁶ включает необязательно замещенный карбоцикл. В некоторых случаях кольцо A представляет собой пиперидин и R¹⁶ включает необязательно замещенный гетероцикл.

[00094] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), если R^{5c} и R^{6c} вместе образуют:



, кольцо A представляет собой необязательно замещенный пиперазин, пирролидин или азетидин. В некоторых случаях кольцо A представляет собой:



где:

R²³-R²⁶ все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, галоген, OH, NO₂, OCF₃, CF₃, необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенная (C₁-C₆)алкоксигруппа, необязательно

замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл; или

один или оба из R^{23} - R^{24} и R^{25} - R^{26} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют необязательно замещенный карбоцикл или необязательно замещенный гетероцикл; и

R^{40a} и R^{40b} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, галоген, OH, NO_2 , OCF_3 , CF_3 , необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенная (C_1 - C_6)алкоксигруппа, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл.

[00095] В некоторых вариантах осуществления кольца А R^{23} выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенный циклоалкил; и R^{24} - R^{26} , R^{40a} и R^{40b} все означают H. В некоторых случаях R^{23} выбран из группы, состоящей из следующих: метил, этил, пропил, изопропил, бутил и трет-бутил. В некоторых случаях R^{23} означает метил. В некоторых случаях R^{23} означает этил. В некоторых случаях R^{23} означает пропил. В некоторых случаях R^{23} означает изопропил. В некоторых вариантах осуществления R^{23} означает (C_1 - C_6)циклоалкил. В некоторых случаях R^{23} означает циклопропил. В некоторых случаях R^{23} означает циклобутил. В некоторых случаях R^{23} означает циклопентил. В некоторых случаях R^{23} означает циклогексил.

[00096] В некоторых вариантах осуществления кольца А два из R^{23} , R^{25} и R^{40b} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил и необязательно замещенный циклоалкил; и третий из R^{23} , R^{25} и R^{40b} означает H и R^{24} , R^{26} и R^{40a} все означают H. В некоторых случаях кольца А два из R^{23} , R^{25} и R^{40b} означают необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил. В некоторых случаях кольца А два из R^{23} , R^{25} и R^{40b} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: метил, этил, пропил, изопропил, бутил и трет-бутил. В некоторых случаях кольца А два из R^{23} , R^{25} и R^{40b} означают метил. В некоторых случаях кольца А два из R^{23} , R^{25} и R^{40b} означают этил. В некоторых случаях два из R^{23} , R^{25} и R^{40b} означают пропил. В некоторых случаях кольца А два из R^{23} , R^{25} и R^{40b} означают изопропил. В некоторых вариантах осуществления кольца А два из R^{23} , R^{25} и R^{40b} означают (C_1 - C_6)циклоалкил. В некоторых случаях кольца А два из R^{23} , R^{25} и R^{40b} означают циклопропил. В некоторых случаях два из R^{23} , R^{25} и R^{40b} означают циклобутил. В некоторых случаях кольца А два из R^{23} , R^{25} и R^{40b} означают циклопентил. В некоторых случаях кольца А два из R^{23} , R^{25} и R^{40b} означают циклогексил.

[00097] В некоторых вариантах осуществления кольца А R^{23} и R^{25} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил и необязательно замещенный циклоалкил; и R^{24} , R^{26} и R^{40a} - R^{40b} все означают H. В некоторых случаях кольца А оба R^{23} и R^{25} означают необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил. В некоторых случаях кольца А R^{23} и R^{25} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: метил, этил, пропил, изопропил, бутил и трет-бутил. В некоторых случаях кольца А оба R^{23} и R^{25} означают метил. В некоторых случаях кольца А оба R^{23} и R^{25}

означают этил. В некоторых случаях кольца А оба R^{23} и R^{25} означают пропил. В некоторых случаях кольца А оба R^{23} и R^{25} означают изопропил. В некоторых вариантах осуществления кольца А оба R^{23} и R^{25} означают (C_1-C_6) циклоалкил. В некоторых случаях кольца А оба R^{23} и R^{25} означают циклопропил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{25} означают циклобутил. В некоторых случаях кольца А оба R^{23} и R^{25} означают циклопентил. В некоторых случаях кольца А оба R^{23} и R^{25} означают циклогексил.

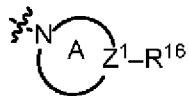
[00098] В некоторых вариантах осуществления кольца А R^{23} и R^{40b} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный (C_1-C_6) алкил и необязательно замещенный циклоалкил; и R^{24} - R^{26} и R^{40a} все означают Н. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{40b} означают необязательно замещенный (C_1-C_6) алкил. В некоторых случаях R^{23} и R^{40b} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: метил, этил, пропил, изопропил, бутил и трет-бутил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{40b} означают метил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{40b} означают этил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{40b} означают пропил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{40b} означают изопропил. В некоторых вариантах осуществления оба R^{23} и R^{40b} означают (C_1-C_6) циклоалкил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{40b} означают циклопропил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{40b} означают циклобутил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{40b} означают циклопентил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{40b} означают циклогексил.

[00099] В некоторых вариантах осуществления кольца А R^{23} и R^{24} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный (C_1-C_6) алкил и необязательно замещенный циклоалкил; и R^{25} - R^{26} , R^{40a} и R^{40b} все означают Н. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{24} означают необязательно замещенный (C_1-C_6) алкил. В некоторых случаях R^{23} и R^{24} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: метил, этил, пропил, изопропил, бутил и трет-бутил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{24} означают метил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{24} означают этил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{24} означают пропил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{25} означают изопропил. В некоторых вариантах осуществления оба R^{23} и R^{24} означают (C_1-C_6) циклоалкил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{24} означают циклопропил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{24} означают циклобутил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{24} означают циклопентил. В некоторых случаях оба R^{23} и R^{24} означают циклогексил.

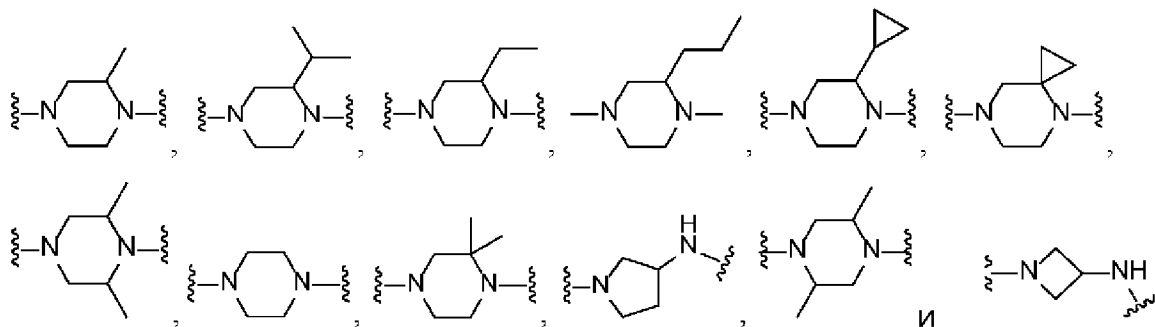
[00100] В некоторых вариантах осуществления кольца А R^{23} и R^{24} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют карбоцикл; и R^{25} - R^{26} , R^{40a} и R^{40b} все означают Н. В некоторых вариантах осуществления R^{23} и R^{24} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют (C_1-C_6) циклоалкил. В некоторых случаях R^{23} и R^{24} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют циклопропил. В некоторых случаях R^{23} и R^{24} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют циклобутил. В некоторых случаях R^{23} и R^{24} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют циклопентил. В некоторых случаях R^{23} и R^{24} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, связываются в цикл и

образуют циклогексил.

[00101] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), если R^{5c} и R^{6c} вместе образуют:

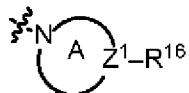


, кольцо A выбрано из группы, состоящей из следующих:

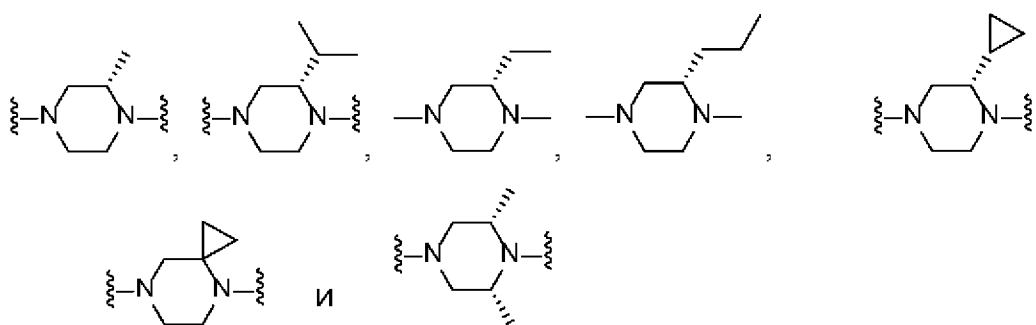


. В некоторых вариантах осуществления R^{16} выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, $-OR^{22a}$, $-C(O)R^{22b}$, $-CO_2R^{22c}$ и $-C(O)NR^{50}R^{60}$, $-NR^{50}R^{60}$, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный (C_1-C_5) алкил и необязательно замещенная (C_1-C_5) алкоксигруппа, где R^{22a} , R^{22b} , R^{22c} , R^{50} и R^{60} являются такими, как определено выше.

[00102] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), если R^{5c} и R^{6c} вместе образуют:

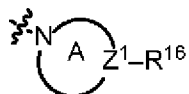


, кольцо A выбрано из группы, состоящей из следующих:

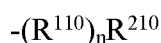


где R^{16} является таким, как определено выше.

[00103] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie) R^{5c} и R^{6c} вместе образуют:

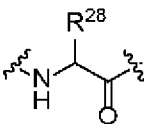


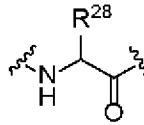
, где R^{16} означает:



где:

каждый R^{110} независимо выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно

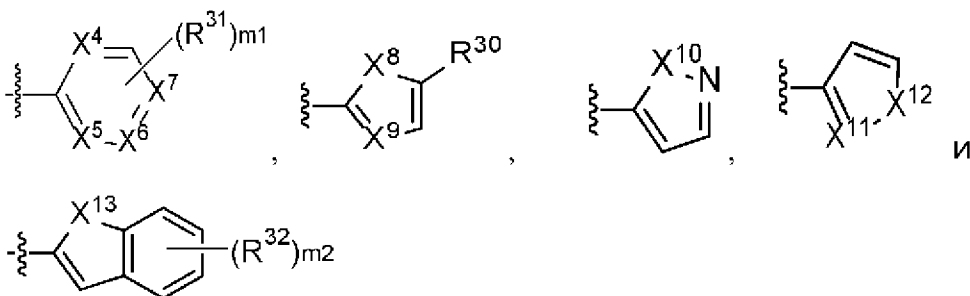
замещенный (C_1-C_6) алкил, , $-C(O)(R^{110a})n^1$, $-C(O)O(R^{110b})n^2$, $-S(O)(R^{110c})n^3$, $-SO_2(R^{110d})n^4$ и $-C(O)NR^{27}(R^{110e})n^5$; где $R^{110a}-R^{110e}$ все независимо означают необязательно

замещенный (C_1-C_6) алкил, ; $R^{27}-R^{28}$ все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C_1-C_6) алкил; и $n-n^5$ все независимо равны от 0 до 3; и

R^{210} выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный карбоцикл и необязательно замещенный гетероцикл.

[00104] В некоторых вариантах осуществления R^{110} выбран из группы, состоящей из следующих: $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NH-$, $-S(O)-$ и $-SO_2-$; и R^{210} выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный арил и необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{110} означает $-C(O)-$ и R^{210} означает необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления R^{110} означает $-C(O)O-$ и R^{210} означает необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления R^{110} означает $-C(O)NH-$ и R^{210} означает необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления R^{110} означает $-S(O)-$ и R^{210} означает необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления R^{110} означает $-SO_2-$ и R^{210} означает необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления R^{110} означает $-C(O)-$ и R^{210} означает необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления R^{110} означает $-C(O)O-$ и R^{210} означает необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{110} означает $-C(O)NH-$ и R^{210} означает необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{110} означает $-S(O)-$ и R^{210} означает необязательно замещенный гетероарил. В некоторых случаях R^{110} означает $-SO_2-$ и R^{210} означает необязательно замещенный гетероарил.

[00105] В некоторых вариантах осуществления R^{210} выбран из группы, состоящей из следующих:



где:

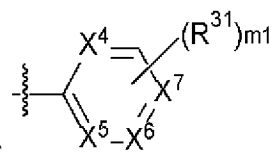
X^4 - X^7 , X^9 и X^{11} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: CH, CR³¹, S, O и N;

X^8 , X^{10} , X^{12} и X^{13} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: S, O и NR²⁹;

R²⁹ выбран из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил;

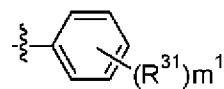
R³⁰-R³² все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, галоген, OH, NO₂, OCF₃, CF₃, необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенная (C₁-C₆)алкоксигруппа, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл; и

m^1 - m^2 все независимо равны от 0 до 5.

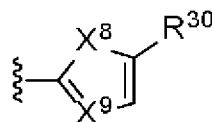


[00106] В некоторых вариантах осуществления R²¹⁰ означает

где X^4 - X^7 все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: CH, CR³¹, S, O и

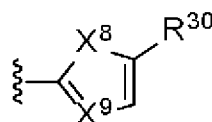


N. В некоторых вариантах осуществления R²¹⁰ означает



[00107] В некоторых вариантах осуществления R²¹⁰ означает

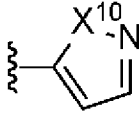
где X^9 выбран из группы, состоящей из следующих: CH, CR³¹, S, O и N; и X^8 выбран из группы, состоящей из следующих: S, O и NR²⁹. В некоторых случаях R²⁹ означает метил. В некоторых вариантах осуществления R²¹⁰ означает X^9 означает CH, CR³¹, S, O и N; и X^8 выбран из группы, состоящей из следующих: S, O и NR²⁹. В некоторых случаях X^9 означает CH и X^8 означает S. В некоторых случаях R³⁰ означает H. В некоторых случаях R³⁰ означает метил. В некоторых вариантах осуществления X^9 означает CH, X^8 означает S и R³⁰ означает H. В некоторых случаях X^9 означает CH, X^8 означает NR²⁹ и R³⁰ означает H. В некоторых случаях X^9 означает CH и X^8 означает NH. В некоторых случаях X^9 означает CH, X^8 означает O и R³⁰ означает (C₁-C₆)алкил. В некоторых случаях X^9 означает CH, X^8 означает O и R³⁰ означает метил.

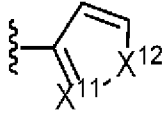


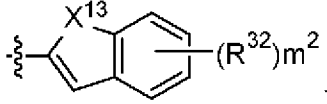
[00108] В некоторых вариантах осуществления R²¹⁰ означает

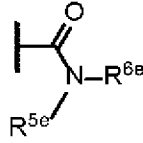
где

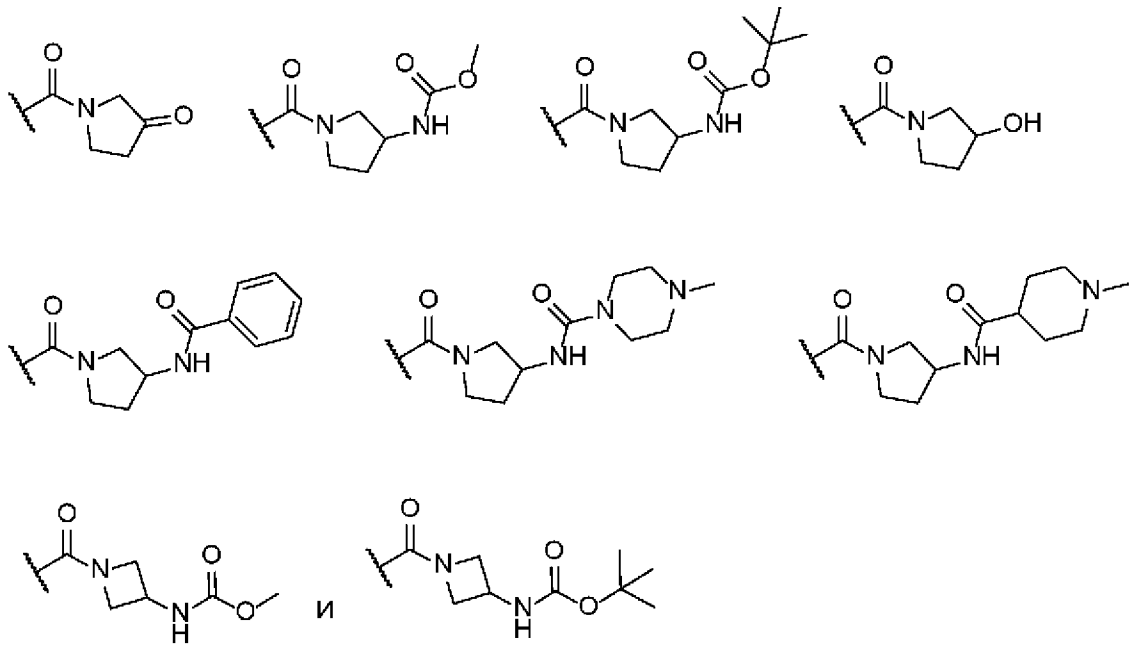
X^9 означает N и X^8 выбран из группы, состоящей из следующих: S, O и NR^{29} . В некоторых случаях X^8 означает NR^{29} . В некоторых случаях R^{29} означает H. В некоторых случаях R^{29} означает метил. В некоторых случаях X^8 означает O. В некоторых случаях X^8 означает S.

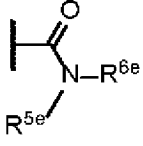
[00109] В некоторых вариантах осуществления R^{210} означает , где X^{10} выбран из группы, состоящей из следующих: S, O и NR^{29} . В некоторых случаях X^{10} означает O. В некоторых случаях X^{10} означает S. В некоторых случаях X^{10} означает NR^{29} где R^{29} означает (C_1-C_6) алкил. В некоторых случаях R^{29} означает H. В некоторых случаях R^{29} означает метил.

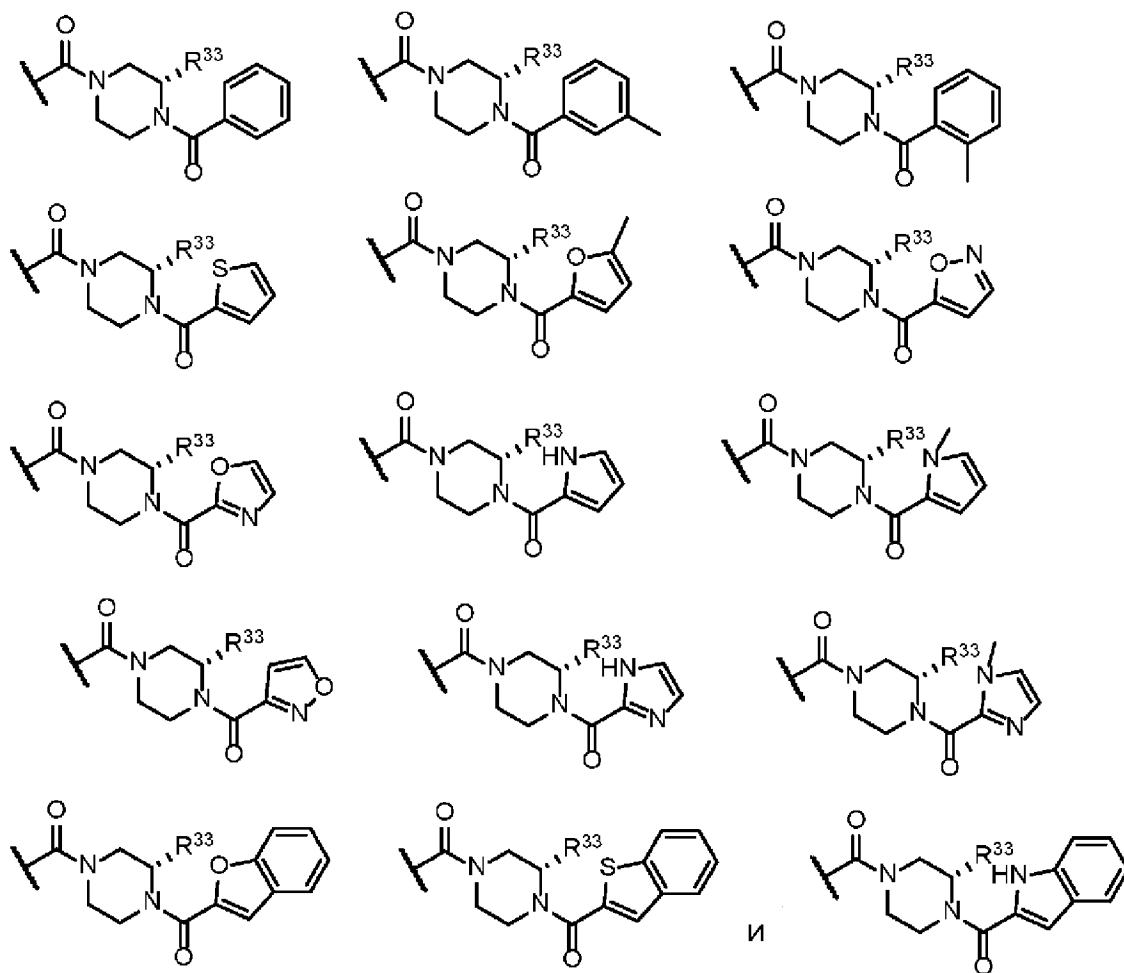
[00110] В некоторых вариантах осуществления R^{210} означает , где X^{11} выбран из группы, состоящей из следующих: CH, CR^{31} , S, O и N, и X^{12} выбран из группы, состоящей из следующих: S, O и NR^{29} . В некоторых случаях X^{11} означает N. В некоторых случаях X^{12} означает O или S. В некоторых случаях X^{11} означает N и X^{12} означает O. В некоторых случаях X^{11} означает N и X^{12} означает S.

[00111] В некоторых вариантах осуществления R^{210} означает , где X^{13} выбран из группы, состоящей из следующих: S, O и NR^{29} . В некоторых случаях X^{13} означает NR^{29} . В некоторых случаях R^{29} означает H. В некоторых случаях R^{29} означает метил. В некоторых случаях X^{13} означает S. В некоторых случаях X^{13} означает O.

[00112] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie)  выбран из группы, состоящей из следующих:

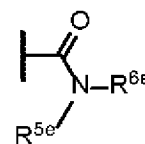


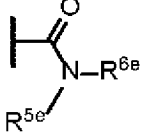
[00113] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie)  выбран из группы, состоящей из следующих:

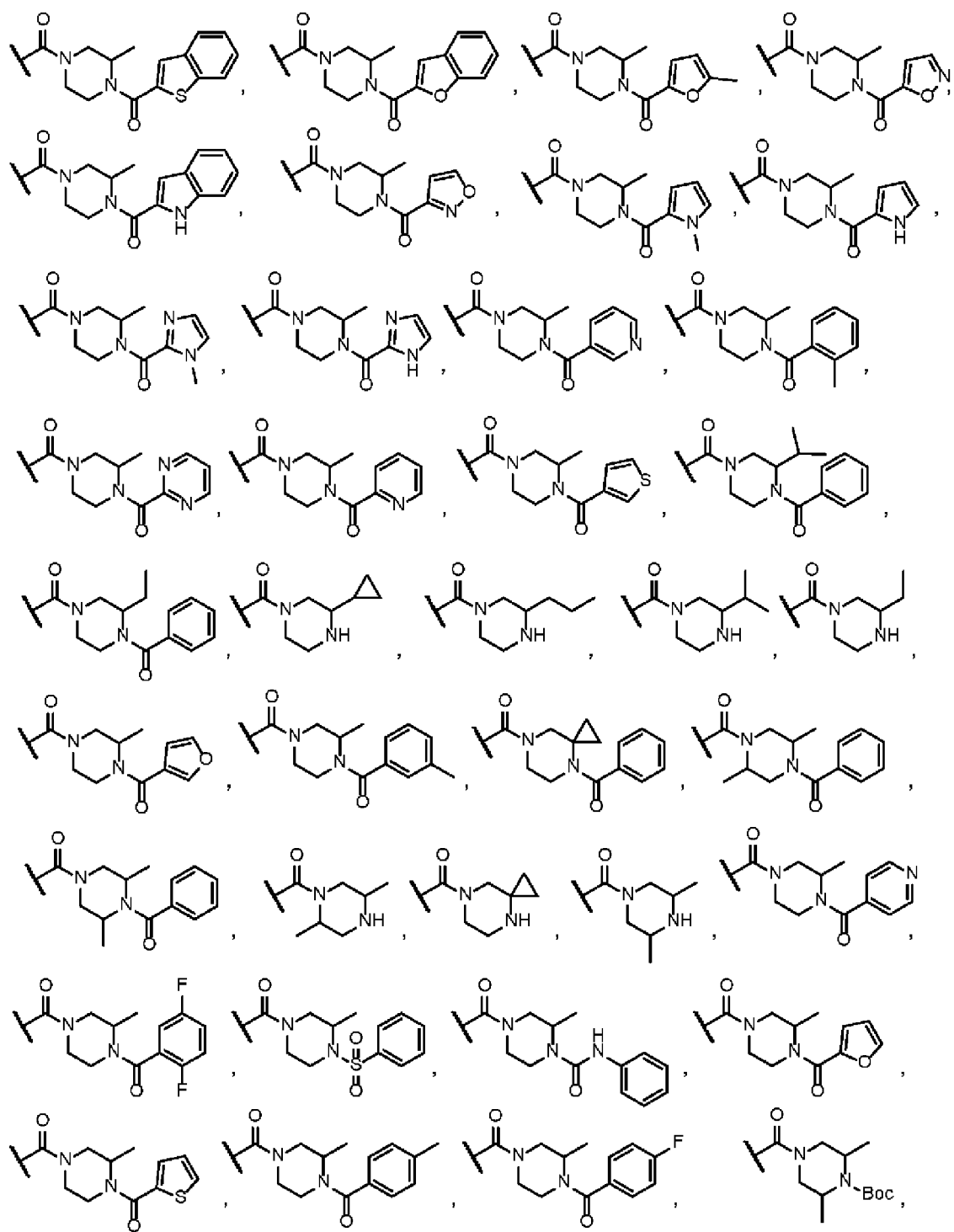


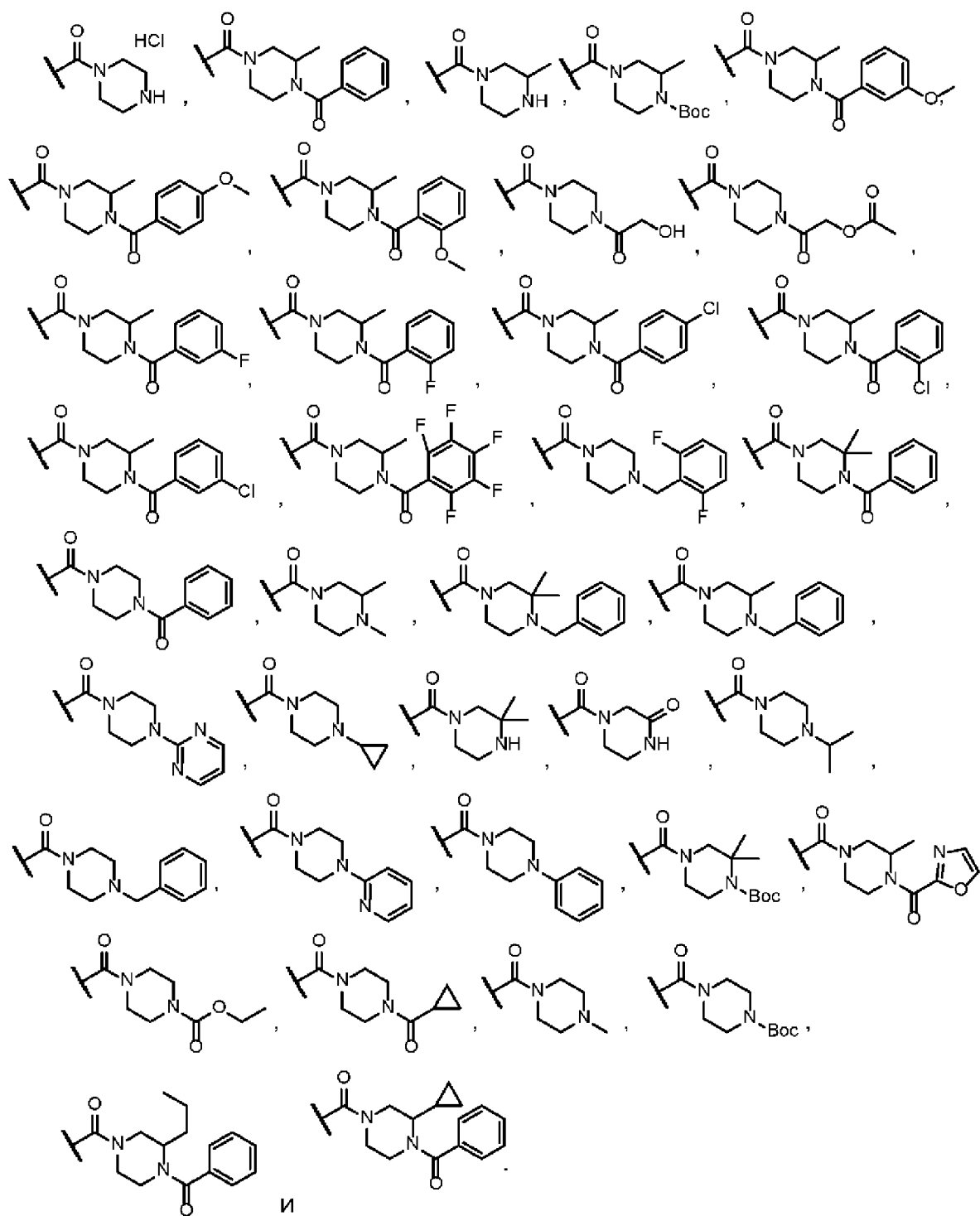
где:

каждый R^{33} независимо выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил и необязательно замещенный циклоалкил. В некоторых случаях каждый R^{33} независимо выбран из группы, состоящей из следующих: метил, этил, пропил, изопропил, бутил и трет-бутил. В некоторых случаях каждый R^{33} означает метил. В некоторых случаях каждый R^{33} означает этил. В некоторых случаях каждый R^{33} означает пропил. В некоторых случаях каждый R^{33} означает изопропил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{33} независимо выбран из группы, состоящей из следующих: (C_1 - C_6)циклоалкил. В некоторых случаях каждый R^{33} означает циклопропил. В некоторых случаях каждый R^{33} означает циклобутил. В некоторых случаях каждый R^{33} означает циклопентил. В некоторых случаях каждый R^{33} означает циклогексил.



[00114] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie)  выбран из группы, состоящей из следующих:

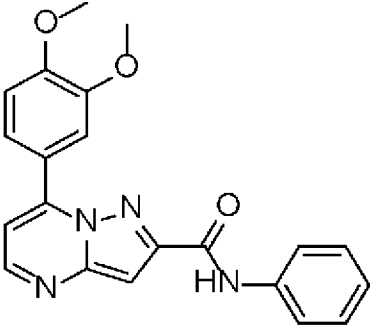
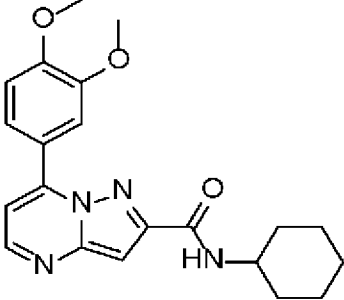
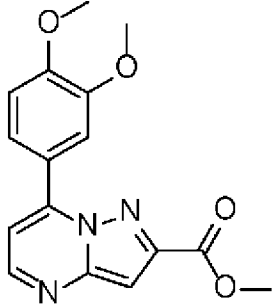
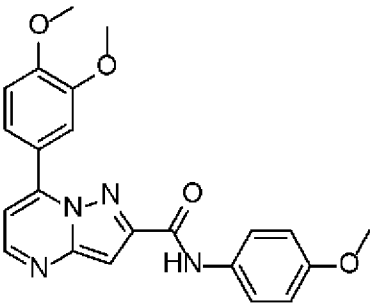
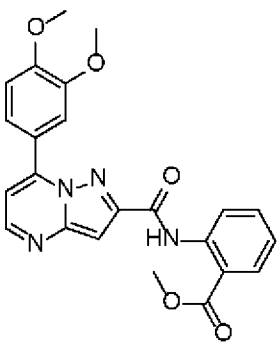


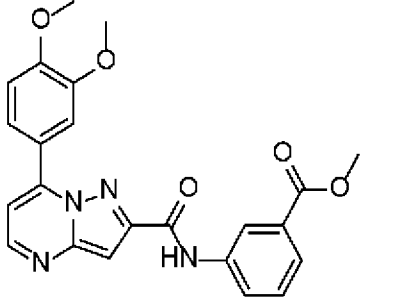
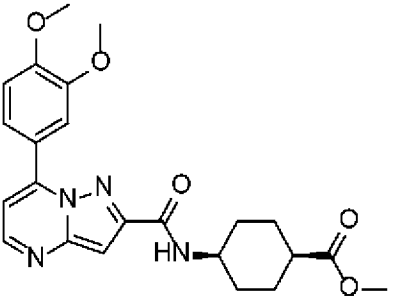
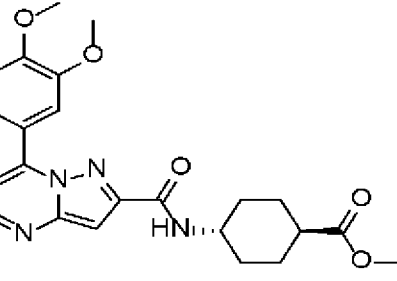
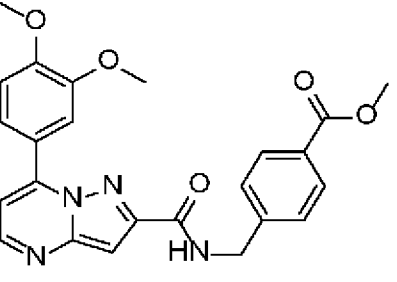
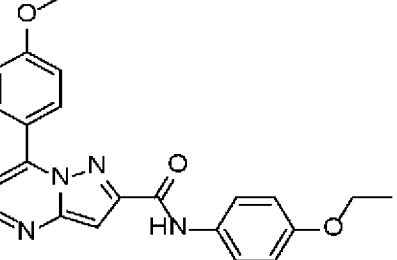


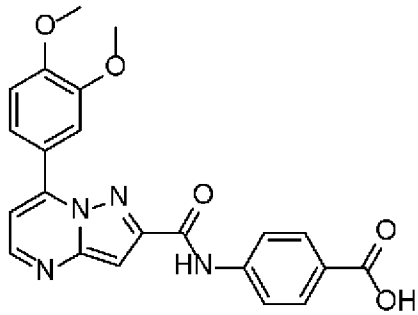
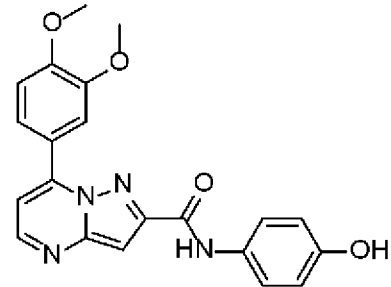
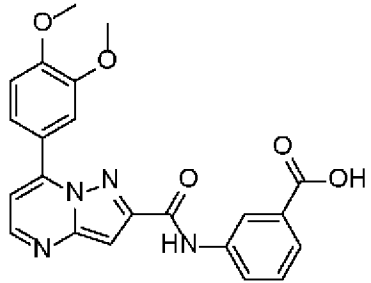
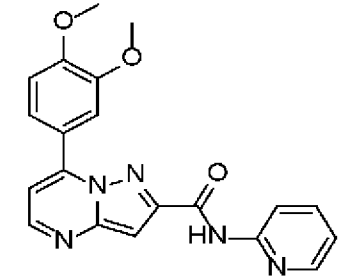
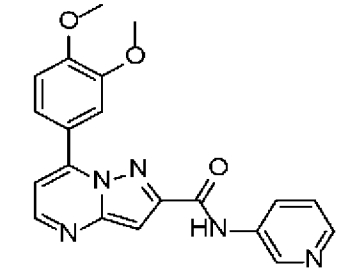
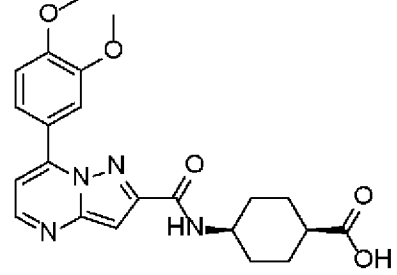
[00115] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia)-(Ie) соединением является приведенное в таблице 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер.

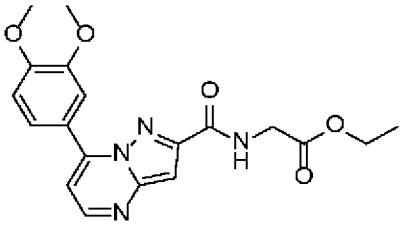
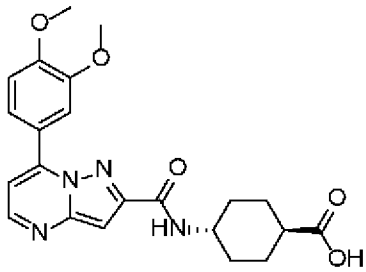
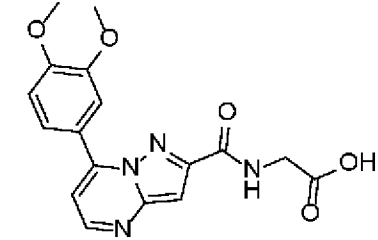
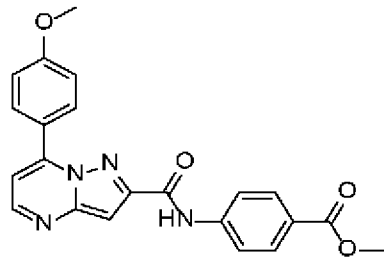
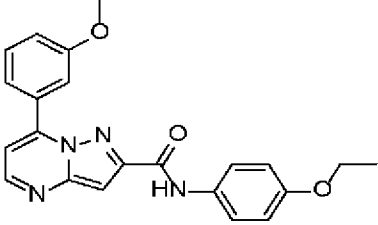
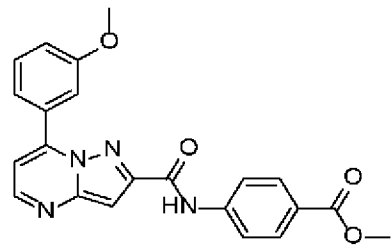
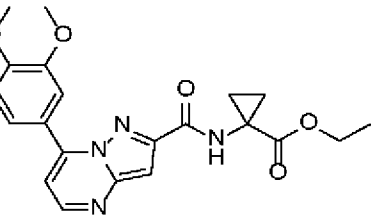
Таблица 1: Типичные соединения

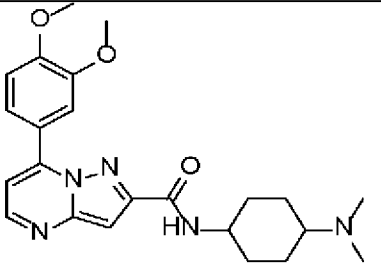
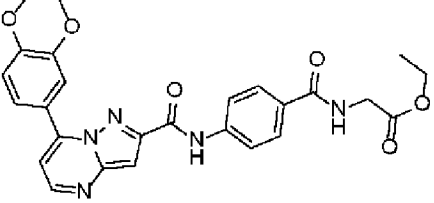
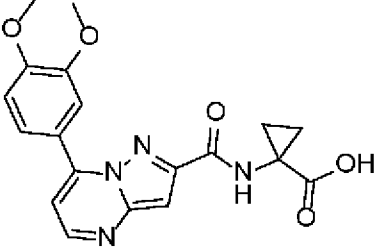
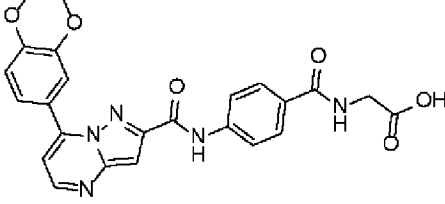
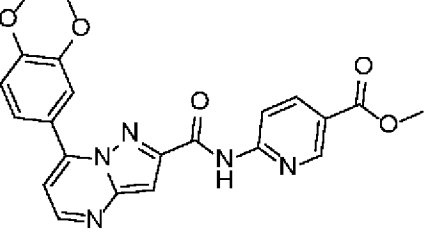
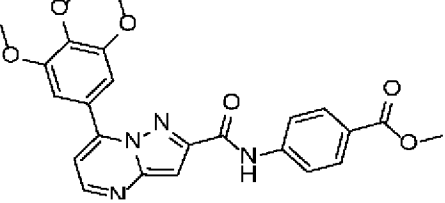
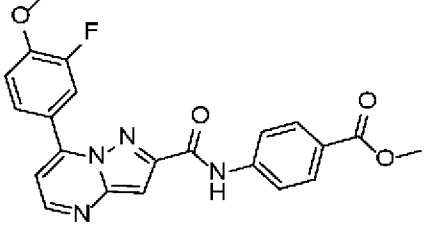
Соединение	Структура	Название

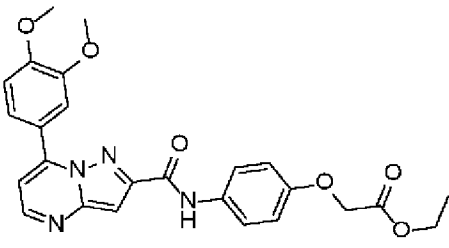
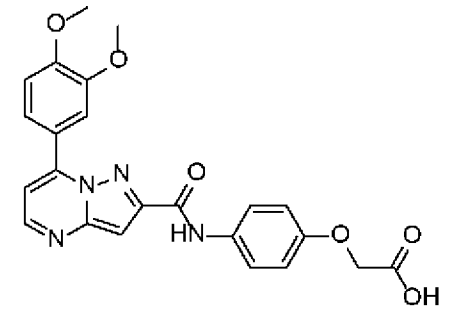
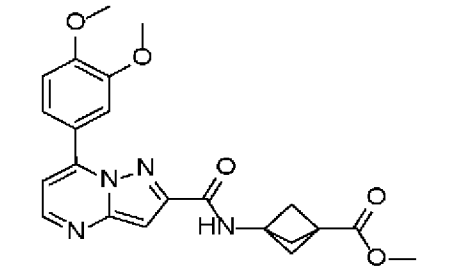
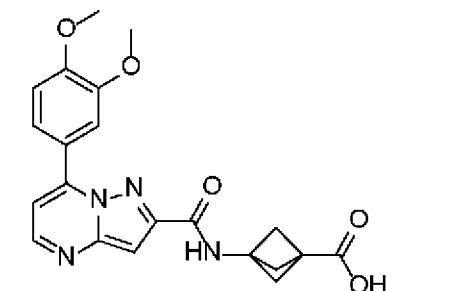
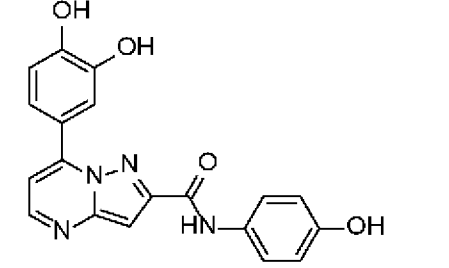
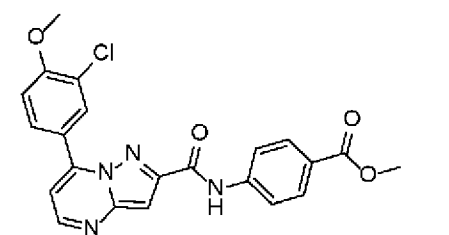
1		7-(3,4-диметоксифенил)-N-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
2		N-циклогексил-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
4		метил-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат
6		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
7		метил-2-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоат

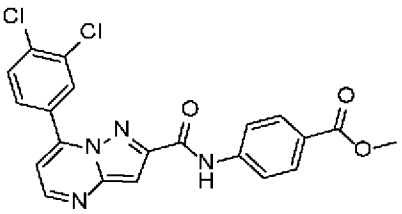
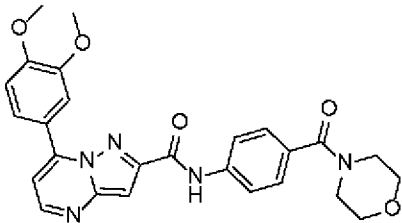
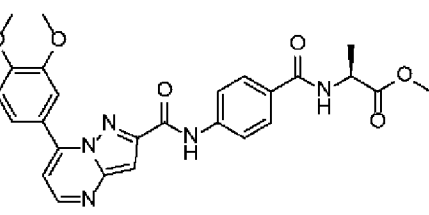
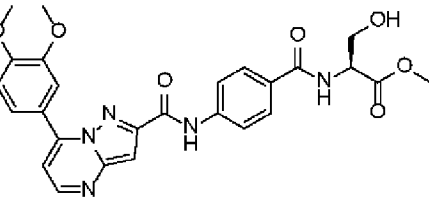
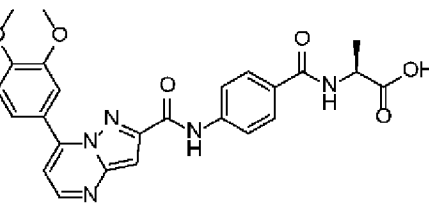
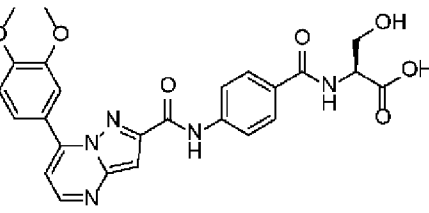
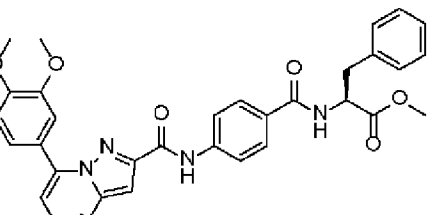
8		метил-3-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоат
9		метил-(1S,4S)-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоксилат
10		метил-(1r,4r)-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоксилат
12		метил-4-((7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)метил)бензоат
13		N-(4-этоксифенил)-7-(4-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид

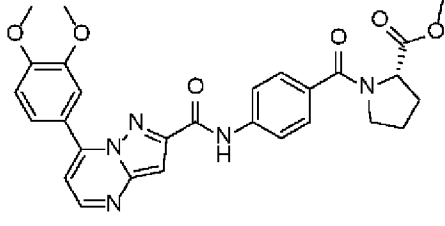
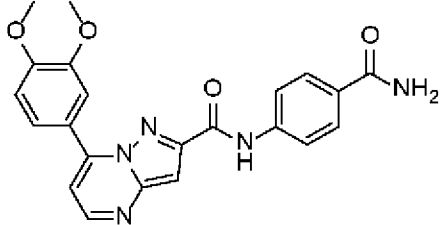
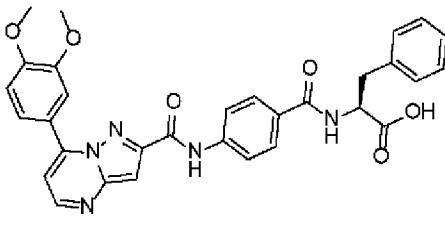
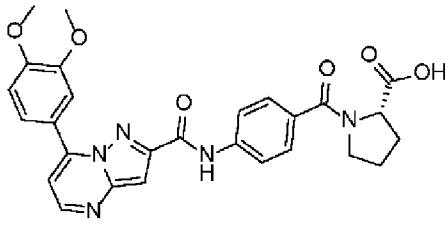
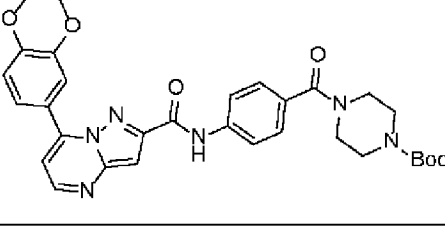
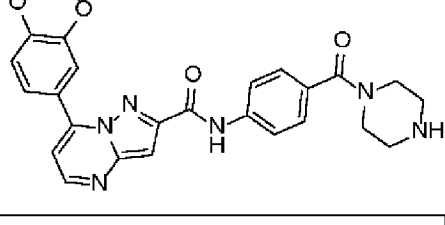
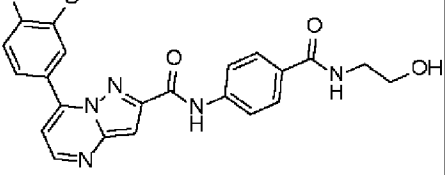
14		4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензойная кислота
15		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-гидроксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
16		3-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензойная кислота
17		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
18		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
19		(1S,4S)-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота

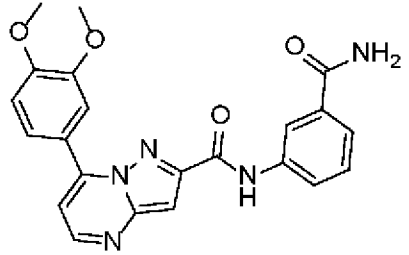
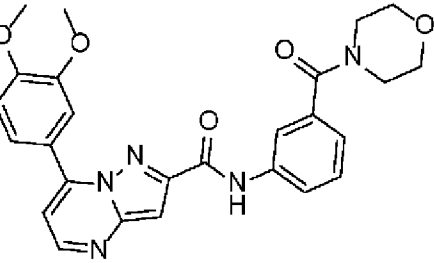
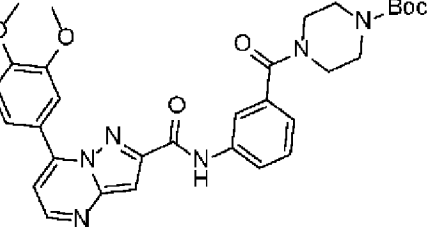
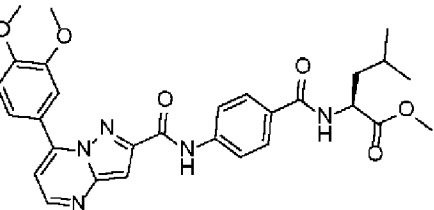
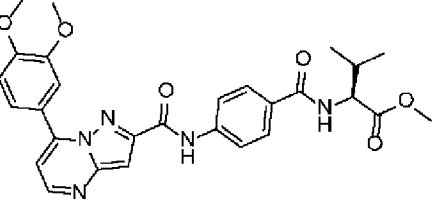
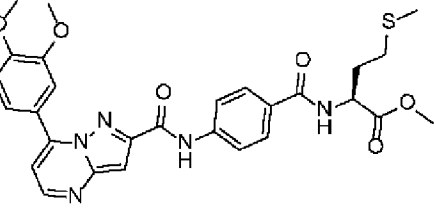
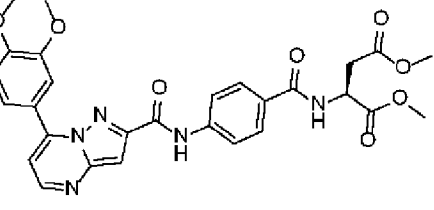
20		этил-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)глицинат
21		(1R,4R)-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота
22		(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)глицин
23		метил-4-(7-(4-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоат
24		N-(4-этоксифенил)-7-(3-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
25		метил-4-(7-(3-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоат
26		этил-1-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)циклопропан-1-карбоксилат

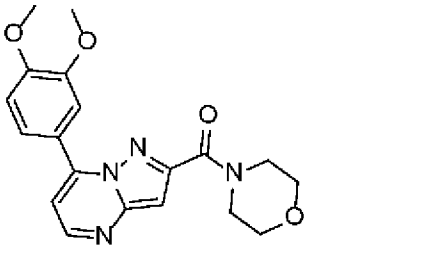
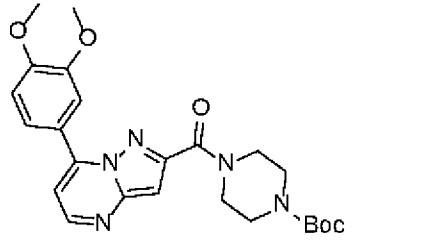
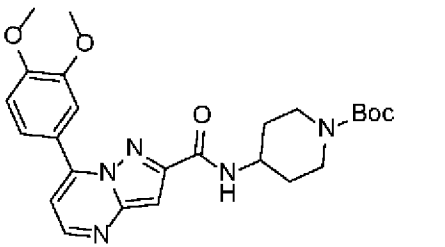
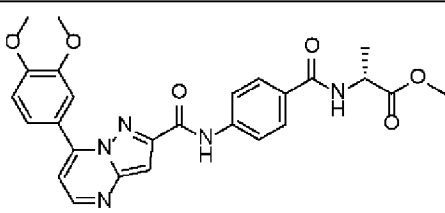
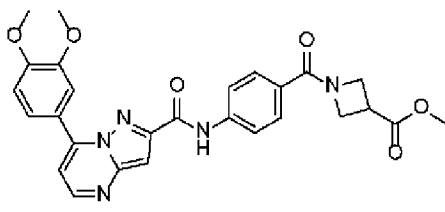
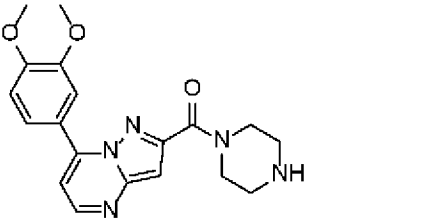
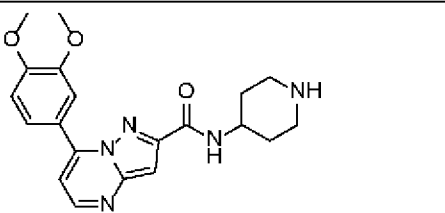
27		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(диметиламино)циклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
28		этил-(4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоил)глицинат
29		1-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)циклопропан-1-карбоновая кислота
30		(4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоил)глицин
31		метил-6-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)никотинат
32		метил-4-(7-(3,4,5-триметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоат
33		метил-4-(7-(3-фтор-4-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоат

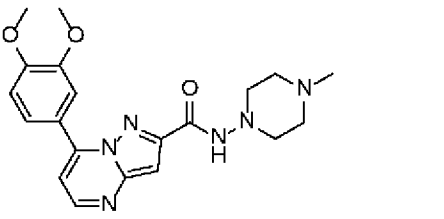
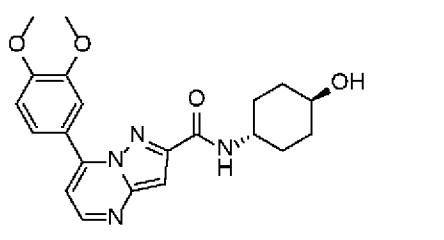
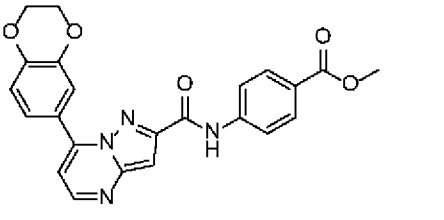
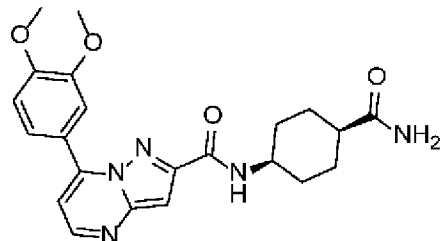
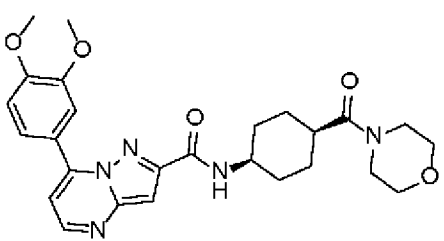
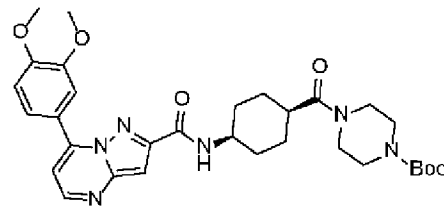
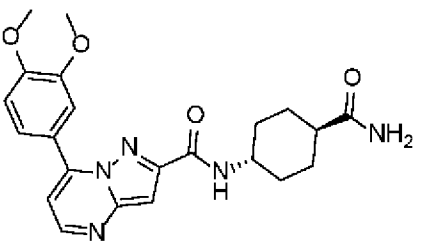
34		этил-2-(4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)фенокси)ацетат
35		2-(4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)фенокси)уксусная кислота
36		метил-3-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат
37		3-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновая кислота
38		7-(3,4-дигидроксифенил)-N-(4-гидроксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
39		метил-4-(7-(3-хлор-4-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоат

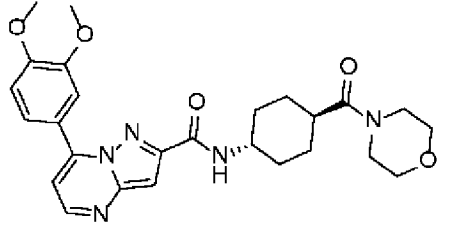
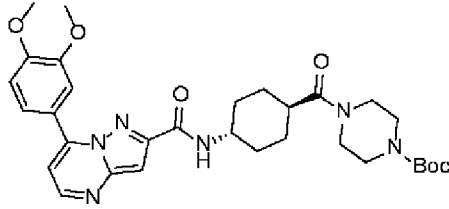
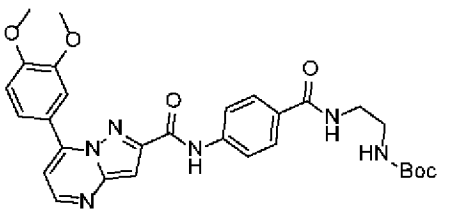
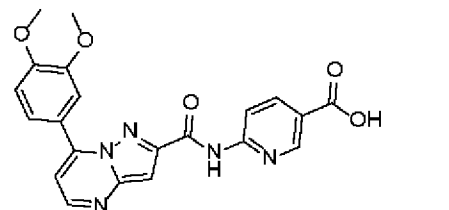
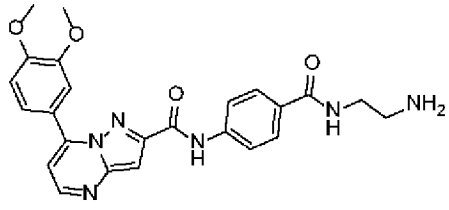
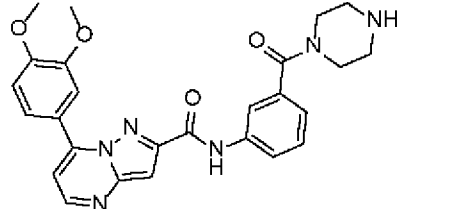
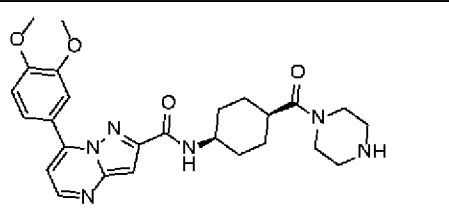
40		метил-4-(7-(3,4-дихлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоат
41		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(морфолин-4-карбонил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
42		метил-(4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоил)-L-аланинат
43		метил-(4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоил)-L-серинат
44		(4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоил)-L-аланин
45		(4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоил)-L-серин
46		метил-(4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоил)-L-фенилаланинат

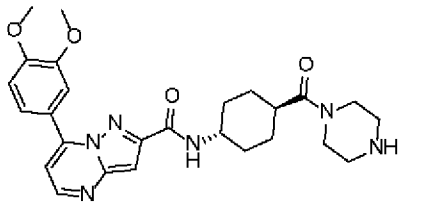
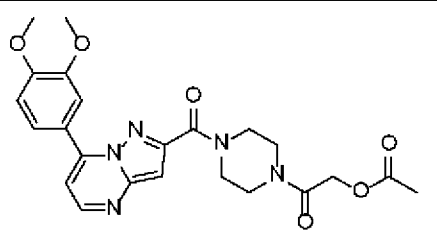
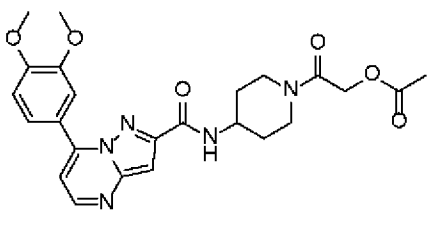
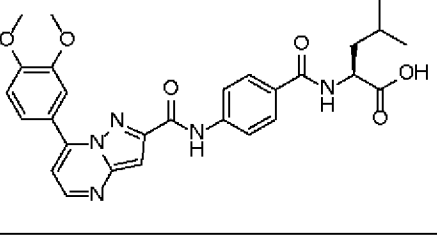
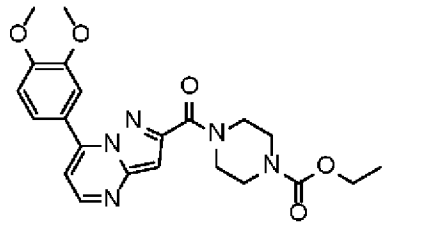
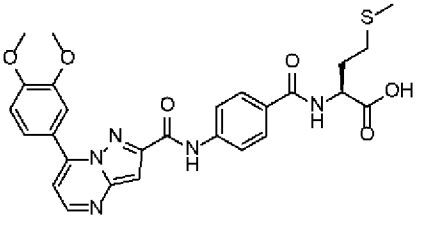
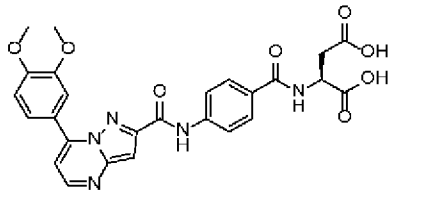
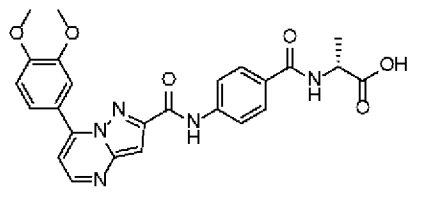
47		метил-(4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоил)-L-пролинат
48		N-(4-карбамоилфенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
49		(4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоил)-L-фенилаланин
50		(4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоил)-L-пролин
51		трет-бутил-4-(4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоил)пиперазин-1-карбоксилат
52		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(пиперазин-1-карбонил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
53		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(2-гидроксиэтил)карбамоил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид

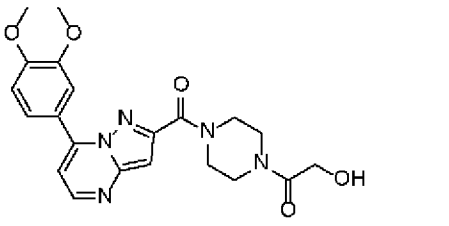
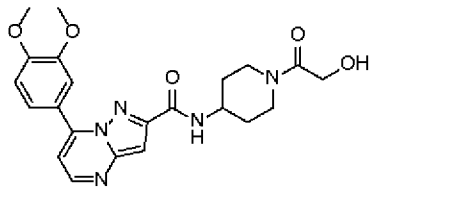
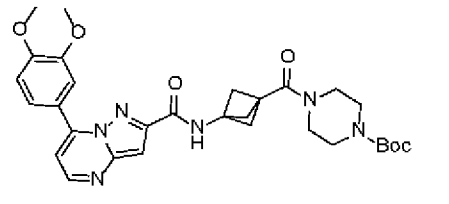
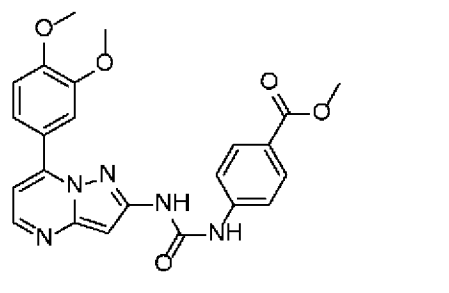
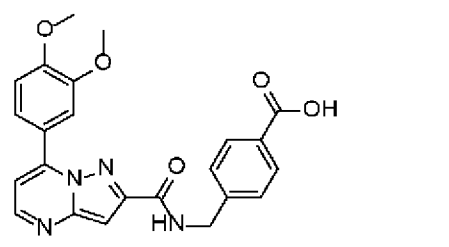
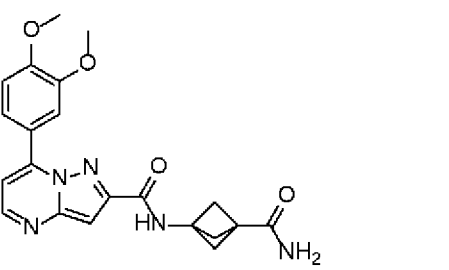
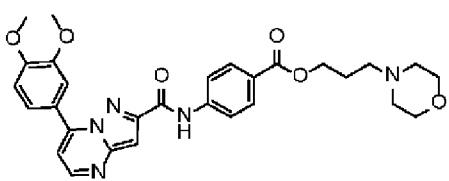
54		N-(3-карбамоилфенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
55		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(3-(морфолин-4-карбонил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
56		трет-бутил-4-(3-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоил)пиперазин-1-карбоксилат
57		метил-(4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоил)-L-лейцинат
58		метил-(4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоил)-L-валинат
59		метил-(4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоил)-L-метионинат
60		диметил-(4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоил)-L-аспартат

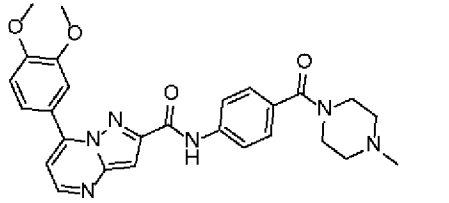
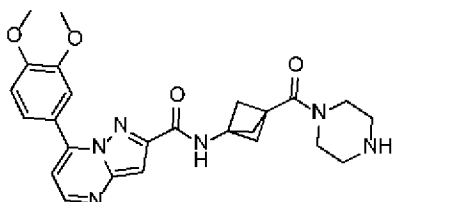
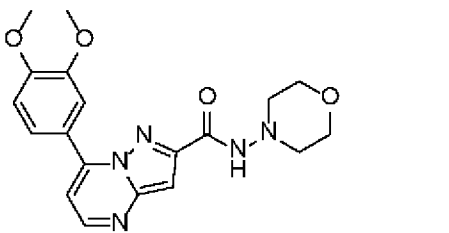
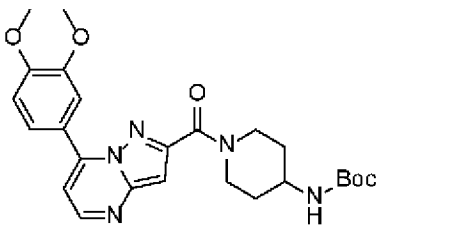
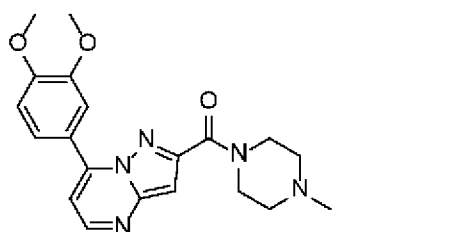
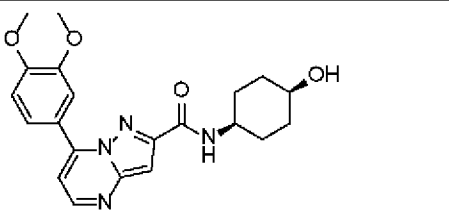
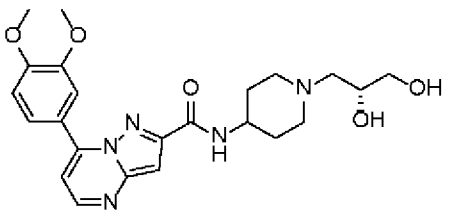
61		(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(морфолино)метанон
62		трет-бутил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)пиперазин-1-карбоксилат
63		трет-бутил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат
64		метил-(4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоил)-D-аланинат
65		метил-1-(4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоил)азетидин-3-карбоксилат
66		(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(пиперазин-1-ил)метанон
67		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(пиперидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид

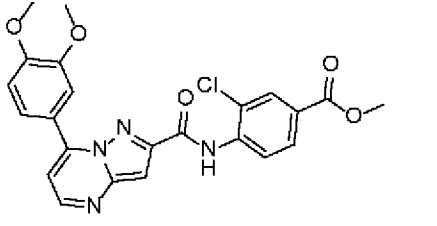
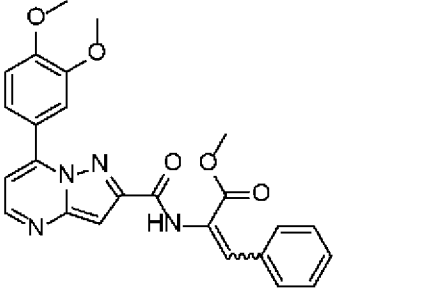
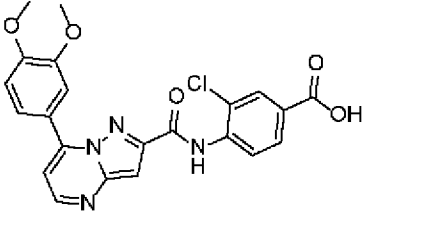
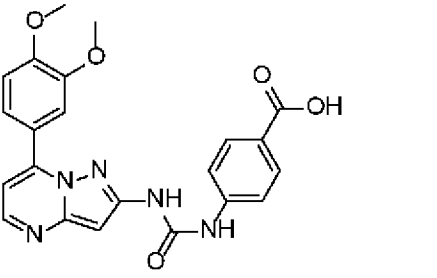
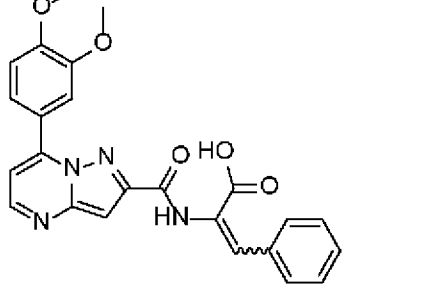
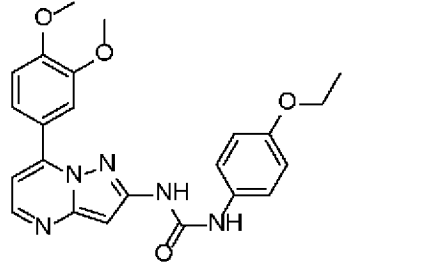
68		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-метилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пириимидин-2-карбоксамид
69		7-(3,4-диметоксифенил)-N-((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-а]пириимидин-2-карбоксамид
70		метил-4-(7-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пириимидин-2-карбоксамидо)бензоат
71		N-((1S,4S)-4-карбамоилциклогексил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пириимидин-2-карбоксамид
72		7-(3,4-диметоксифенил)-N-((1S,4S)-4-(морфолин-4-карбонил)циклогексил)пиразоло[1,5-а]пириимидин-2-карбоксамид
73		трет-бутил-4-((1S,4S)-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пириимидин-2-карбоксамидо)циклогексан-1-карбонил)пиперазин-1-карбоксилат
74		N-((1R,4R)-4-карбамоилциклогексил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пириимидин-2-карбоксамид

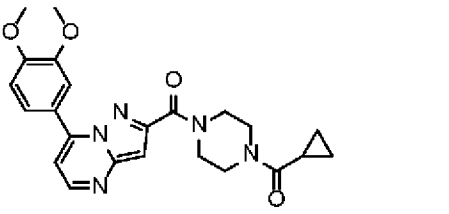
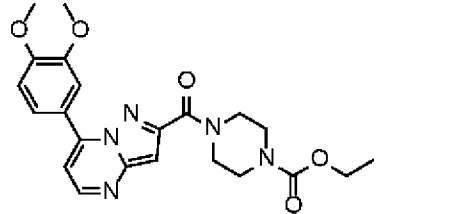
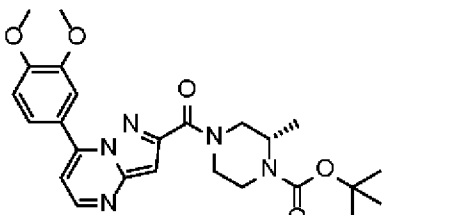
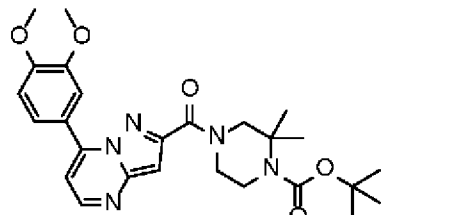
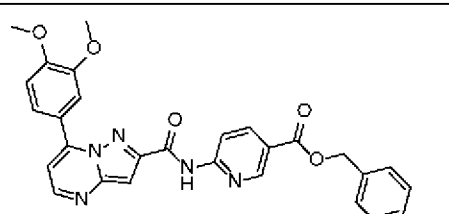
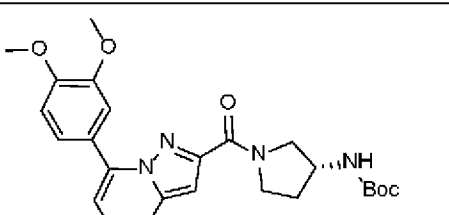
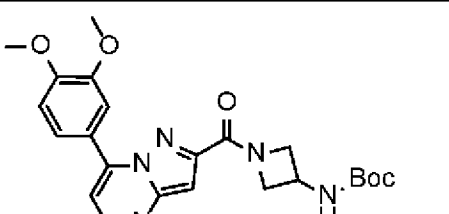
75		7-(3,4-диметоксифенил)-N-((1R,4R)-4-(морфолин-4-карбонил)циклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
76		трет-бутил-4-((1R,4R)-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)циклогексан-1-карбонил)пиперазин-1-карбоксилат
77		трет-бутил-(2-(4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензамидо)этил)карбамат
78		6-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)никотиновая кислота
79		N-(4-((2-аминоэтил)карбамоил)фенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
80		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(3-(пиперазин-1-карбонил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
81		7-(3,4-диметоксифенил)-N-((1S,4S)-4-(пиперазин-1-карбонил)циклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид

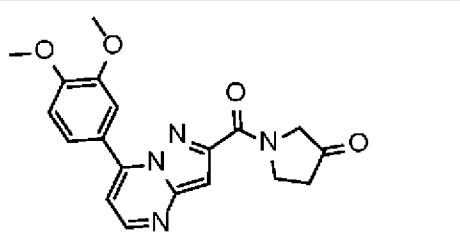
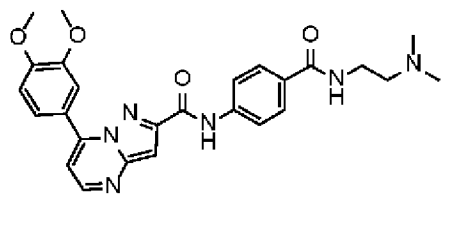
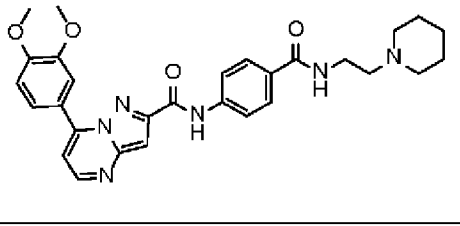
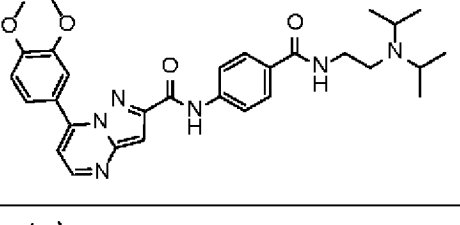
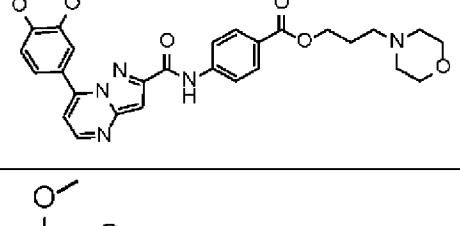
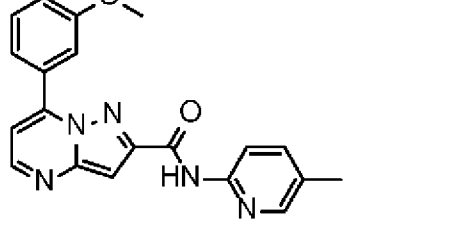
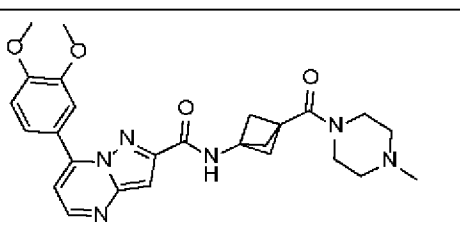
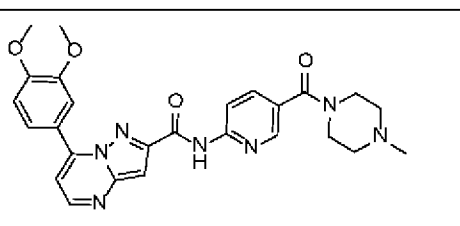
82		7-(3,4-диметоксифенил)-N-((1R,4R)-4-(пиперазин-1-карбонил)циклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
83		2-(4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтилацетат
84		2-(4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтилацетат
85		(4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоил)-L-лейцин
86		этил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)пиперазин-1-карбоксилат
87		(4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоил)-L-метионин
88		(4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоил)-L-аспарагиновая кислота
89		(4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоил)-D-аланин

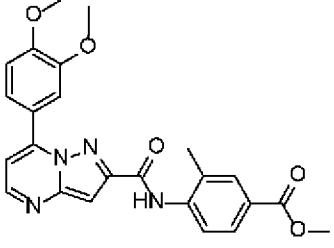
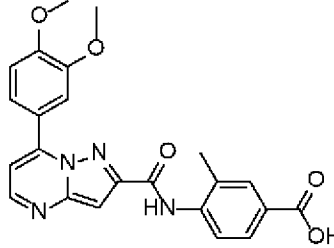
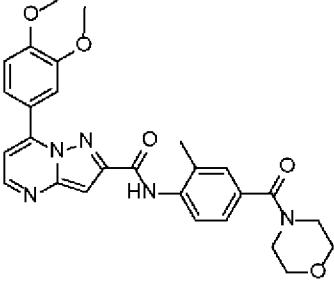
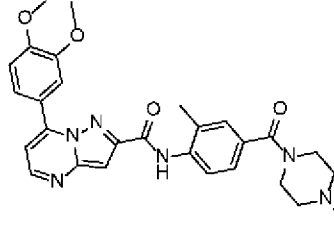
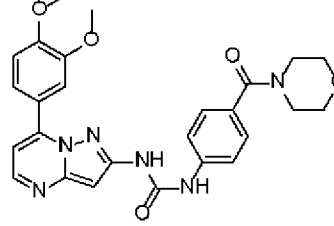
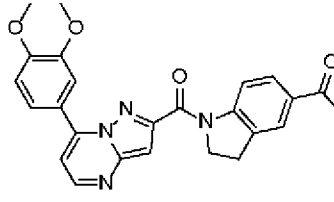
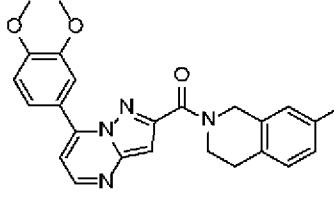
90		1-(4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он
91		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
92		трет-бутил-4-(3-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил)пиперазин-1-карбоксилат
93		метил-4-(3-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)уреидо)бензоат
94		4-((7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)метил)бензойная кислота
95		N-(3-карбамоилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
96		3-морфолинопропил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоат

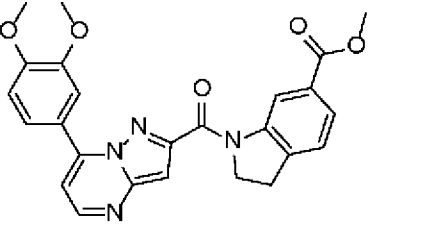
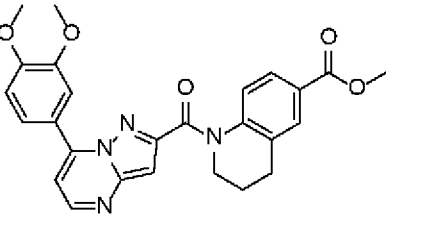
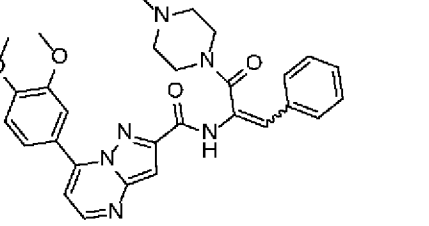
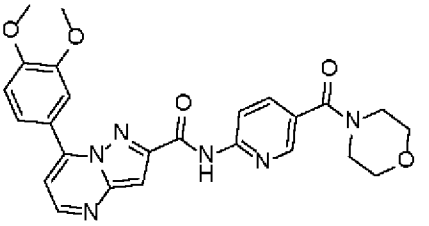
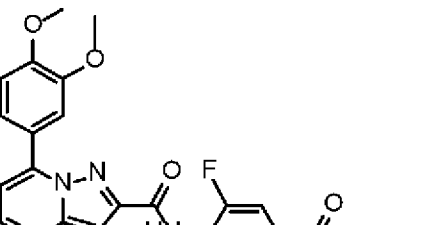
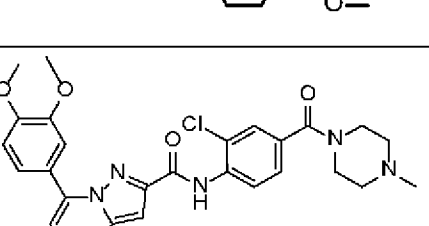
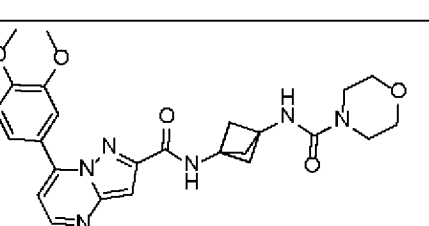
97		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
98		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(3-(пиперазин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
99		7-(3,4-диметоксифенил)-N-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
100		трет-бутил-(1-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)пиперидин-4-ил)карбамат
101		(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон
102		7-(3,4-диметоксифенил)-N-((1S,4S)-4-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
103		(R)-N-(1-(2,3-дигидроксипропил)пиперидин-4-ил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид

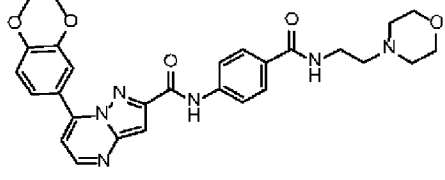
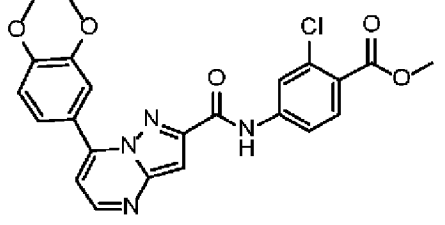
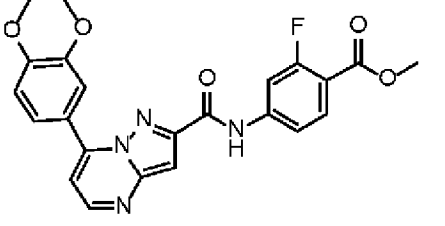
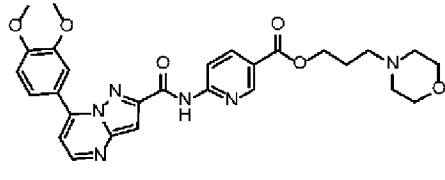
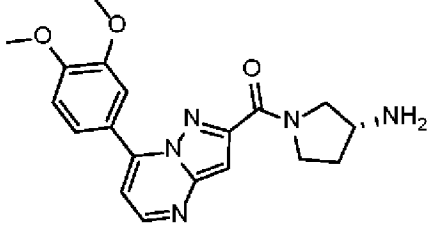
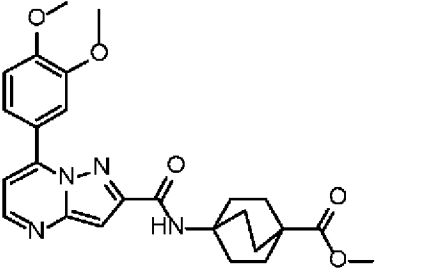
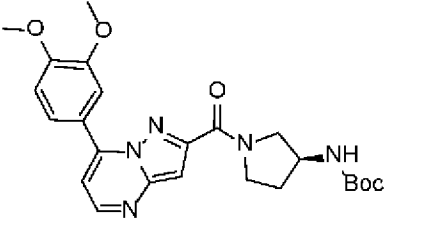
104		метил-3-хлор-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоат
105		метил-2-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)-3-фенилакрилат
106		3-хлор-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензойная кислота
107		4-(3-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)уреидо)бензойная кислота
108		2-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)-3-фенилакриловая кислота
109		1-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-3-(4-этоксифенил)мочевина

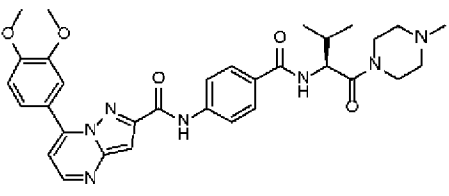
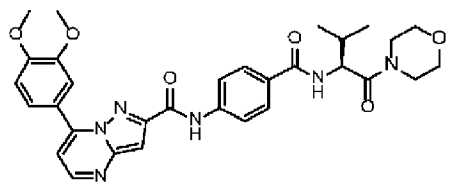
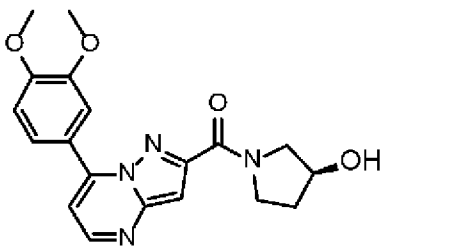
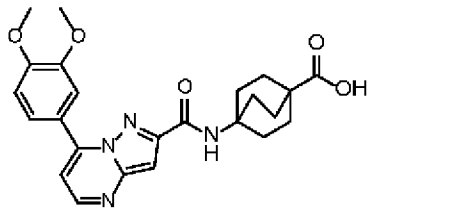
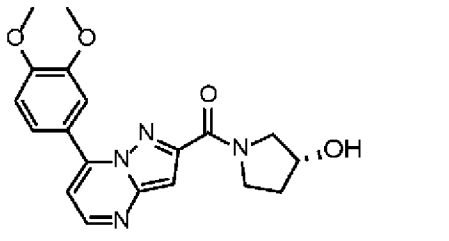
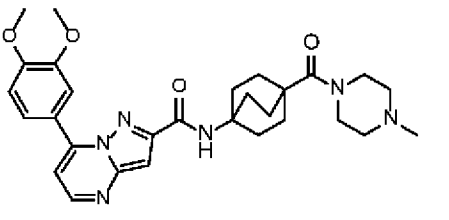
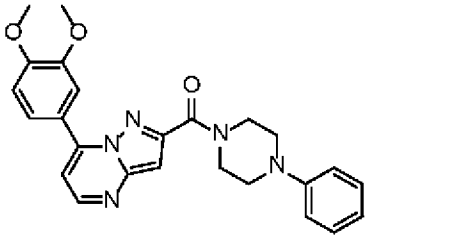
110		(4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон
111		этил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)пиперазин-1-карбоксилат
112		трет-бутил-(S)-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат
113		трет-бутил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилат
114		бензил-6-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)никотинат
115		трет-бутил-(R)-(1-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)пирролидин-3-ил)карбамат
116		трет-бутил-(1-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)азетидин-3-ил)карбамат

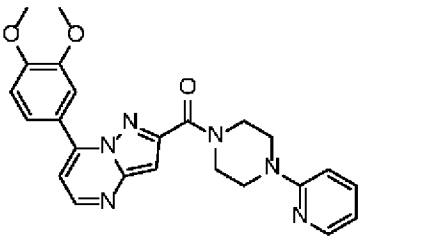
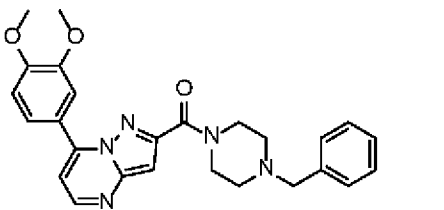
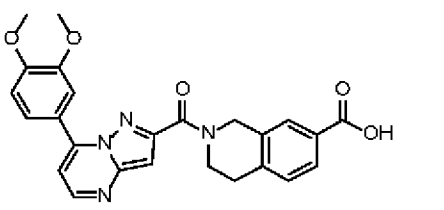
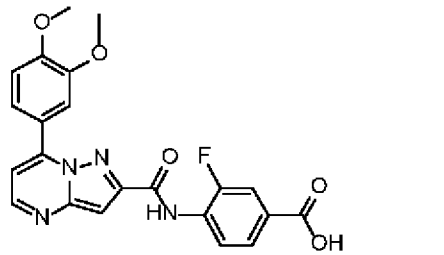
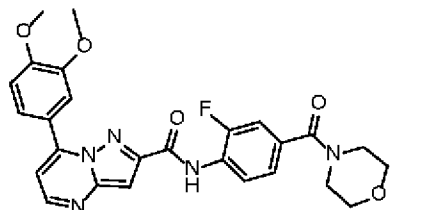
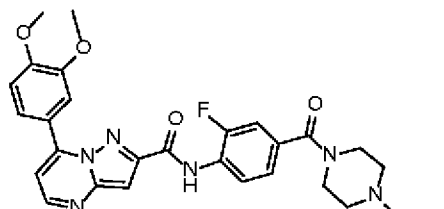
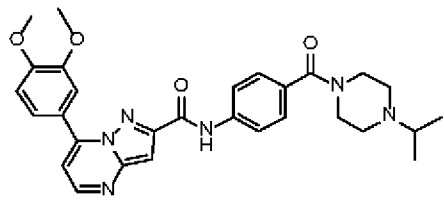
117		1-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пириимидин-2-карбонил)пирролидин-3-он
118		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-((2-(диметиламино)этил)карбамоил)фенил)пиразоло[1,5-а]пириимидин-2-карбоксамид
119		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-((2-(пиперидин-1-ил)этил)карбамоил)фенил)пиразоло[1,5-а]пириимидин-2-карбоксамид
120		N-(4-((2-(диизопропиламино)этил)карбамоил)фенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пириимидин-2-карбоксамид
121		3-морфолинопропил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пириимидин-2-карбоксамидо)бензоат
122		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(5-метилпиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пириимидин-2-карбоксамид
123		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиразоло[1,5-а]пириимидин-2-карбоксамид
124		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пириимидин-2-карбоксамид

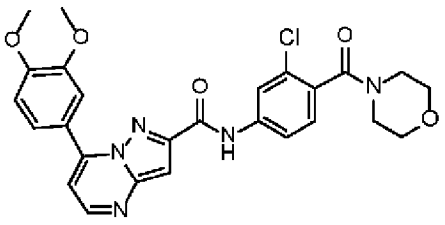
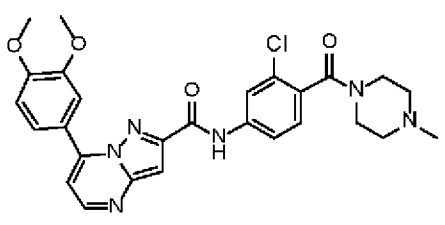
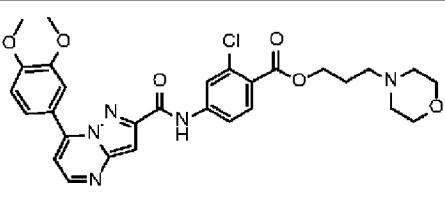
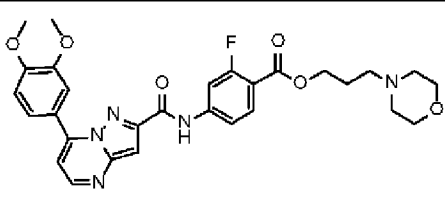
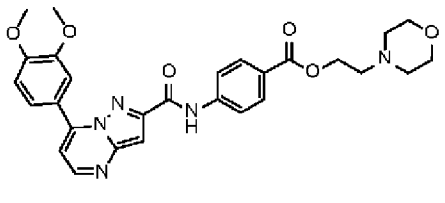
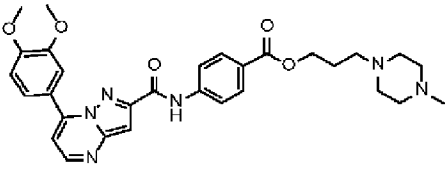
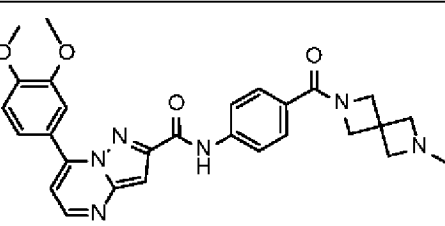
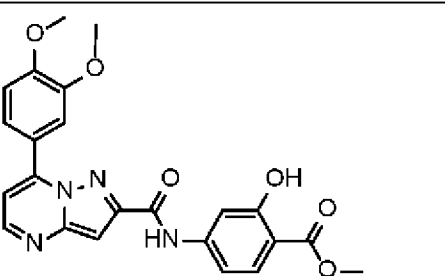
125		метил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)-3-метилбензоат
126		4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)-3-метилбензойная кислота
127		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(2-метил-4-(морфолин-4-карбонил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
128		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(2-метил-4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
129		1-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-3-(4-(морфолин-4-карбонил)фенил)мочевина
130		метил-1-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)индолин-5-карбоксилат
131		метил-2-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-карбоксилат

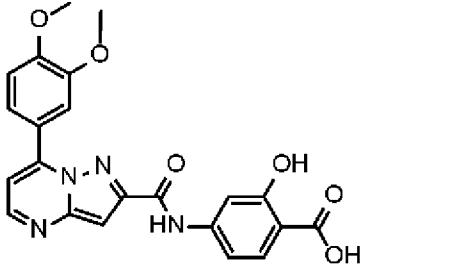
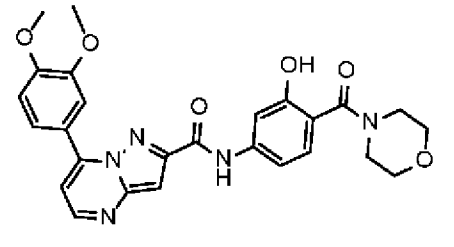
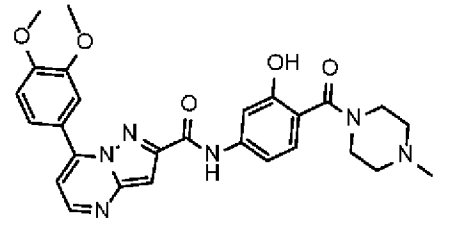
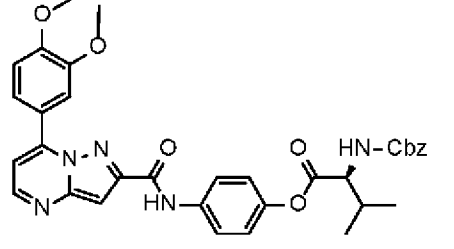
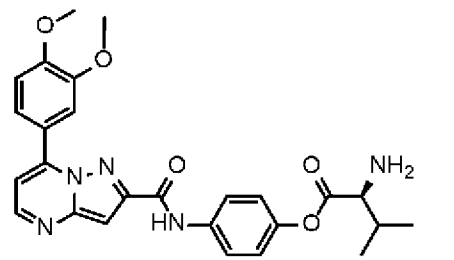
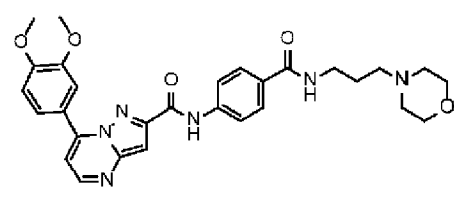
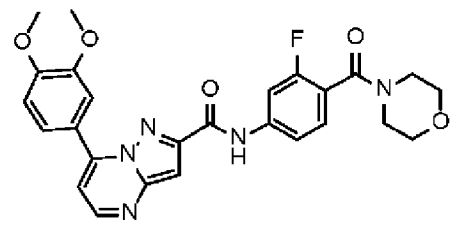
132		метил-1-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)индолин-6-карбоксилат
133		метил-1-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбоксилат
134		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
135		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
136		метил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)-3-фторбензоат
137		N-(2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
138		N-(3-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)морфолин-4-карбоксамид

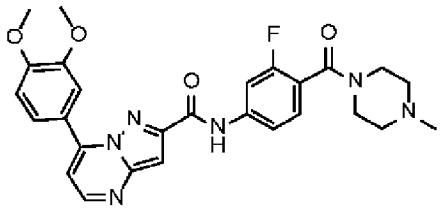
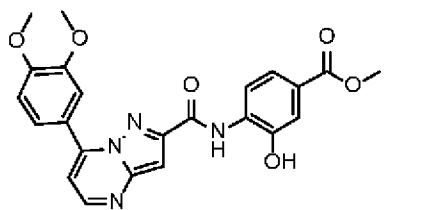
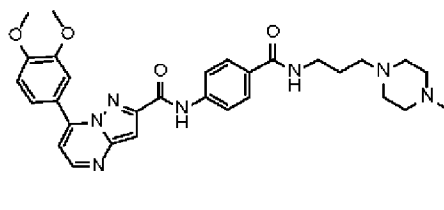
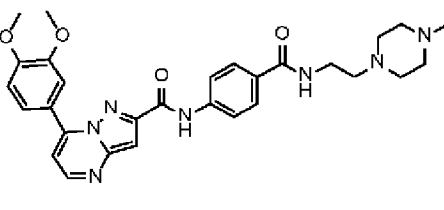
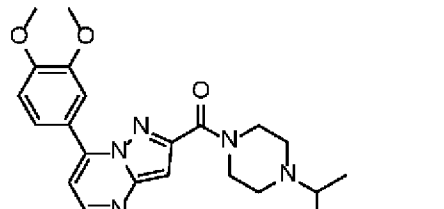
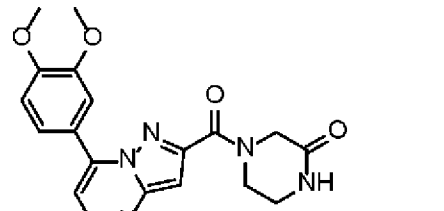
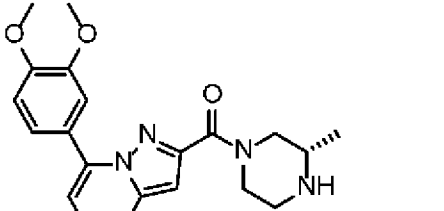
139		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-((2-морфолиноэтил)карбамоил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
140		метил-2-хлор-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоат
141		метил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)-2-фторбензоат
142		3-морфолинопропил-6-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)никотинат
143		(R)-(3-аминопирролидин-1-ил)(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон
144		метил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат
145		трет-бутил-(S)-(1-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)пирролидин-3-ил)карбамат

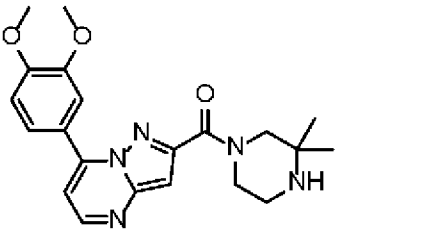
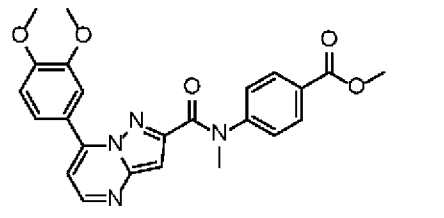
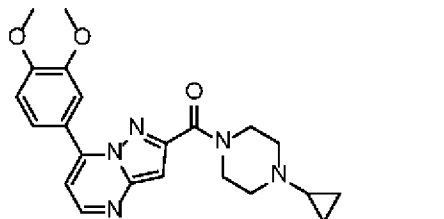
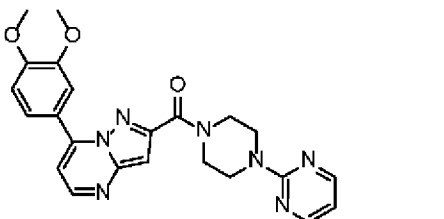
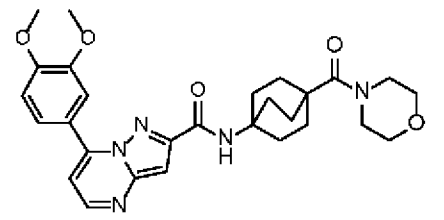
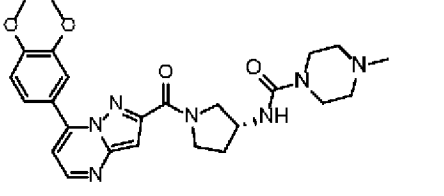
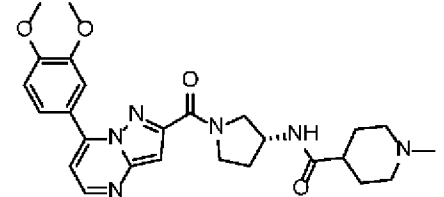
146		(S)-7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-((3-метил-1-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
147		(S)-7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-((3-метил-1-морфолино-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
148		(S)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон
149		4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота
150		(R)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон
151		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
152		(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон

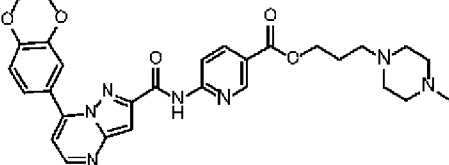
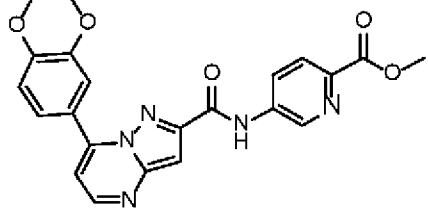
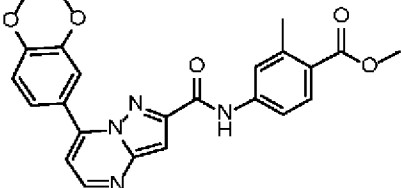
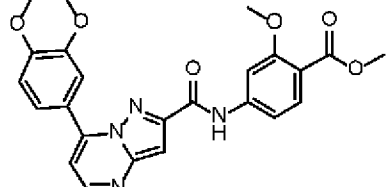
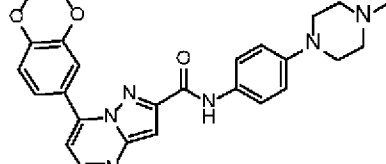
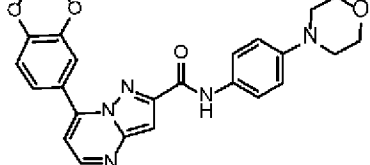
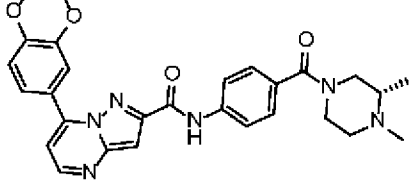
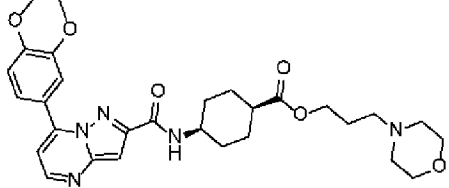
153		(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метанон
154		(4-бензилпиперазин-1-ил)(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон
155		2-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-карбоновая кислота
156		4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)-3-фторбензойная кислота
157		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(2-фтор-4-(морфолин-4-карбонил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
158		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(2-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
159		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(4-изопропилпиперазин-1-карбонил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид

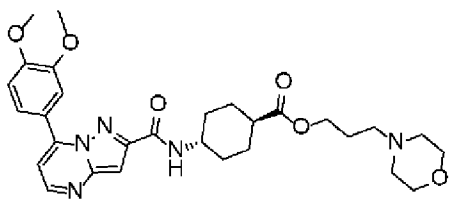
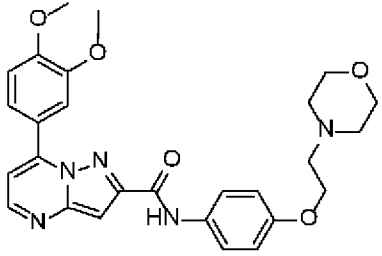
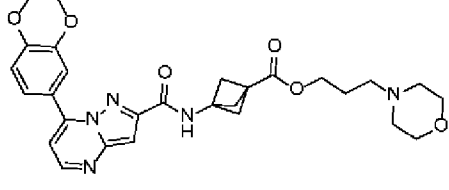
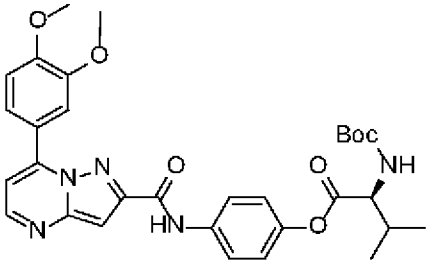
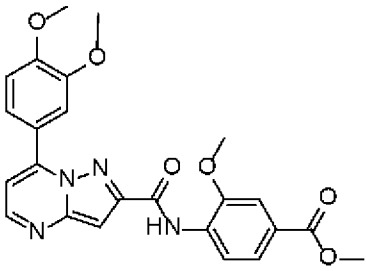
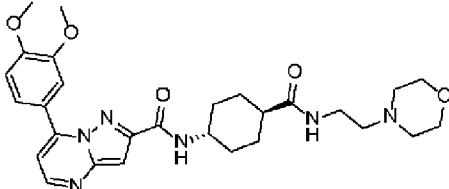
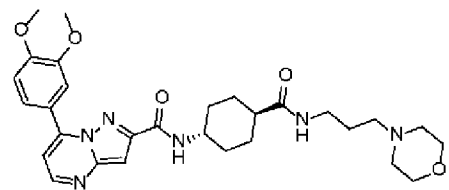
160		N-(3-хлор-4-(морфолин-4-карбонил)фенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
161		N-(3-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
162		3-морфолинопропил-2-хлор-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоат
163		3-морфолинопропил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)-2-фторбензоат
164		2-морфолиноэтил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоат
165		3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоат
166		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(6-метил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбонил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
167		метил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)-2-гидроксibenзоат

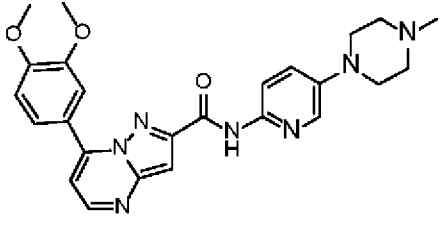
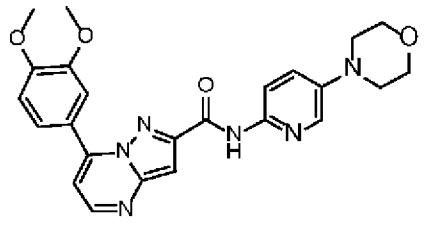
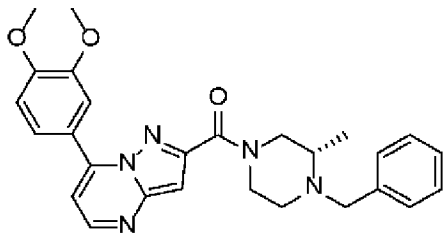
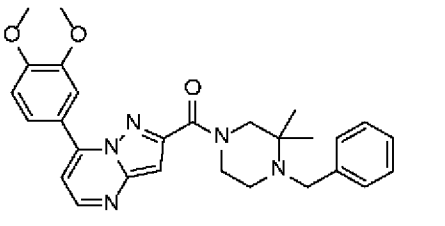
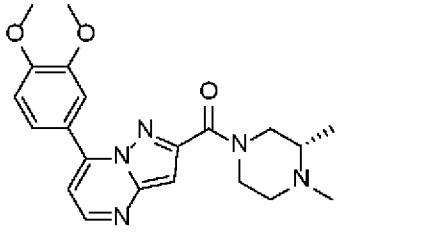
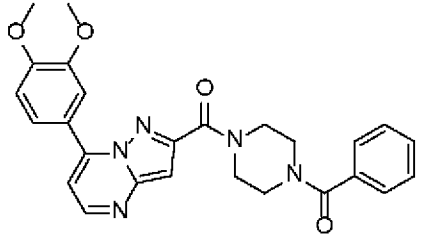
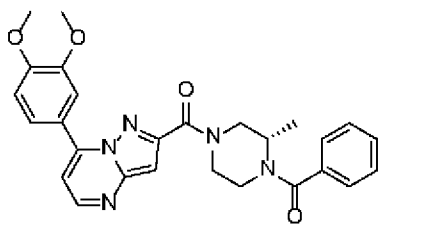
168		4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)-2-гидроксибензойная кислота
169		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(3-гидрокси-4-(морфолин-4-карбонил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
170		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(3-гидрокси-4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
171		4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил ((бензилокси)карбонил)-L-валинат
172		4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил L-валинат
173		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-((3-морфолинопропил)карбамоил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
174		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(3-фтор-4-(морфолин-4-карбонил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид

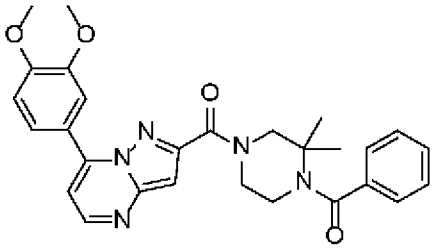
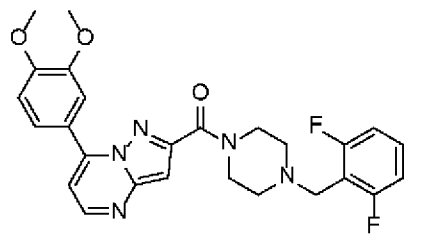
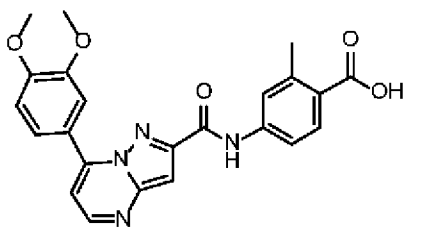
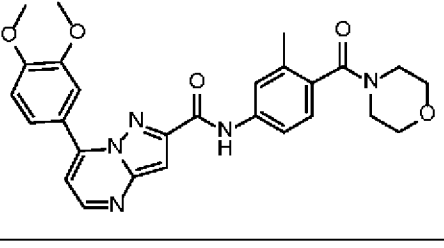
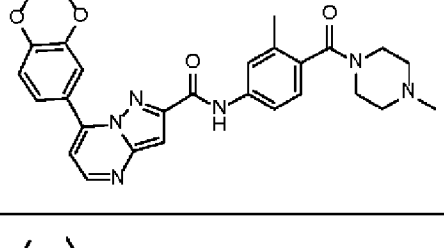
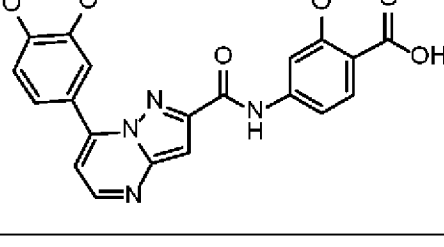
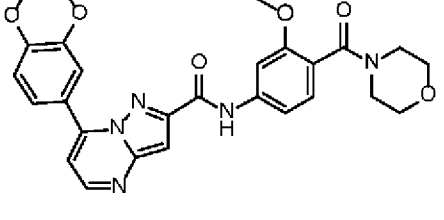
175		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
176		метил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)-3-гидроксибензоат
177		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-((3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)карбамоил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
178		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)карбамоил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
179		(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(4-изопропилпиперазин-1-ил)метанон
180		4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)пиперазин-2-он
181		(S)-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(3-метилпиперазин-1-ил)метанон

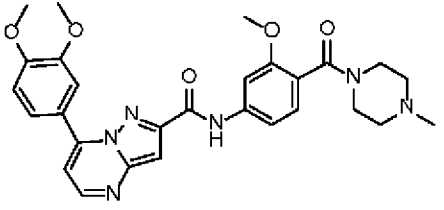
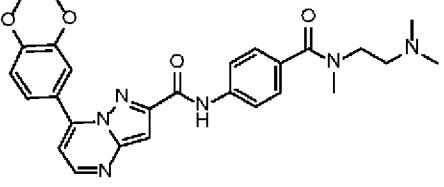
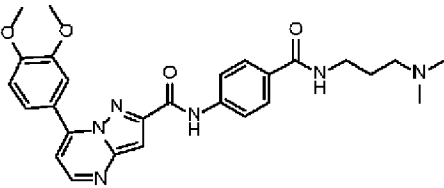
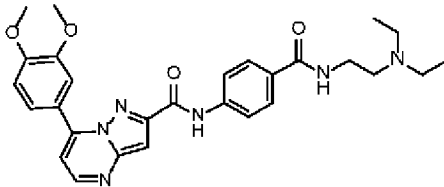
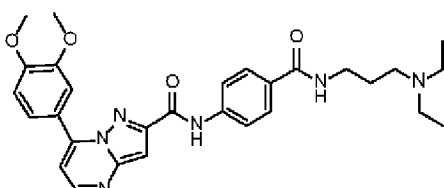
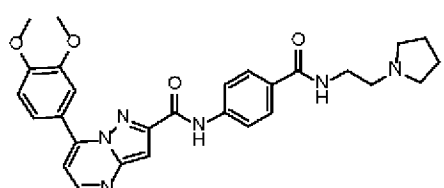
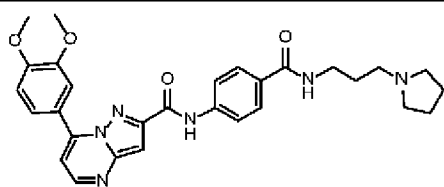
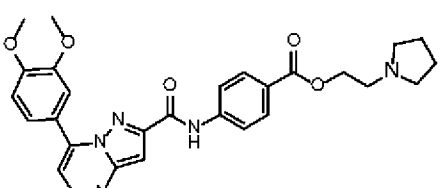
182		(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(3,3-диметилпиперазин-1-ил)метанон
183		метил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)-N-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоат
184		(4-циклопропилпиперазин-1-ил)(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон
185		(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)метанон
186		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(морфолин-4-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
187		(R)-N-(1-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)пирролидин-3-ил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамид
188		(R)-N-(1-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)пирролидин-3-ил)-1-метилпиперидин-4-карбоксамид

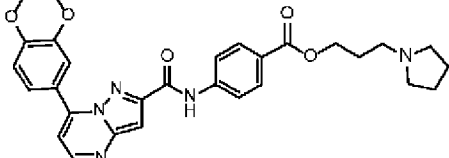
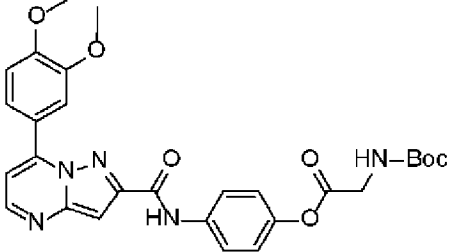
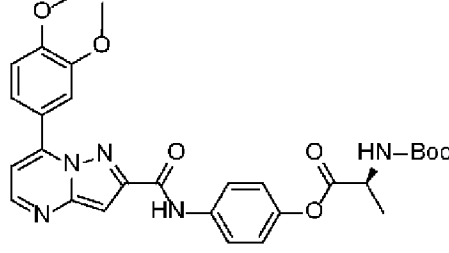
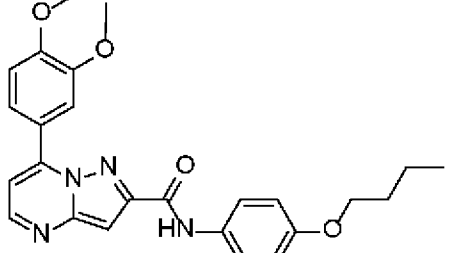
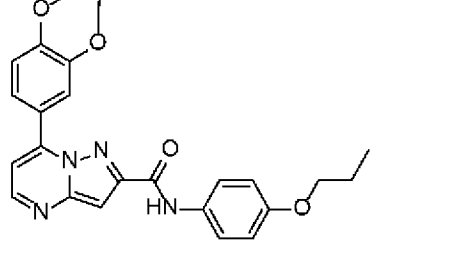
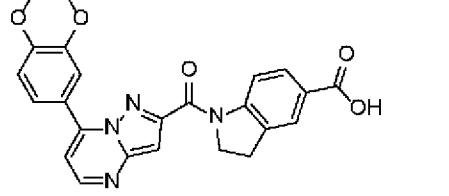
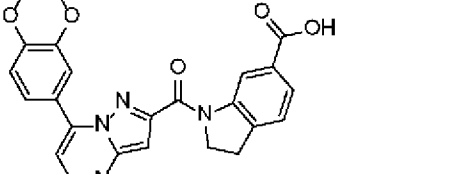
189		3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил-6-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)никотинат
190		метил-5-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)пиколинат
191		метил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)-2-метилбензоат
192		метил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)-2-метоксибензоат
193		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
194		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-морфолинофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
195		(S)-7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(3,4-диметилпиперазин-1-карбонил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
196		3-морфолинопропил (1s,4s)-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоксилат

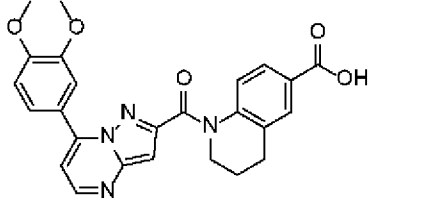
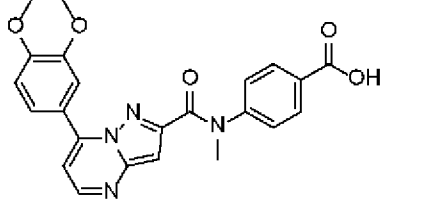
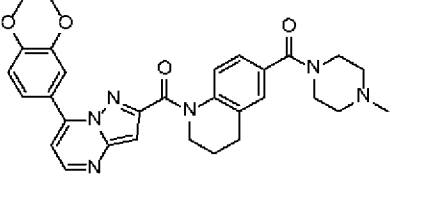
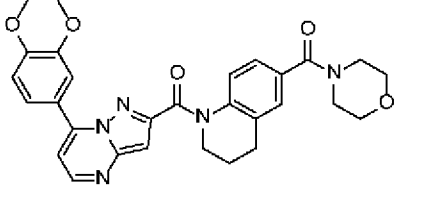
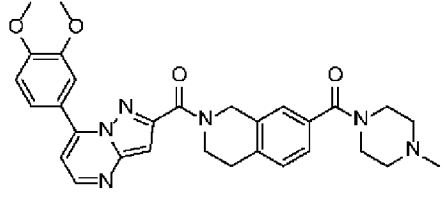
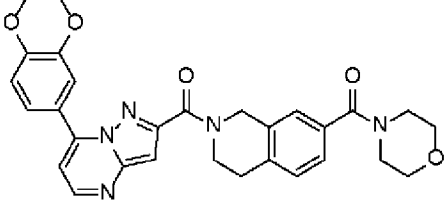
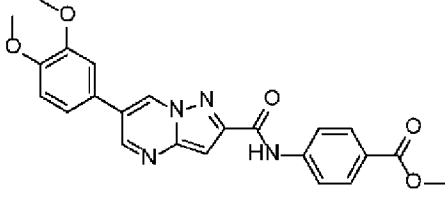
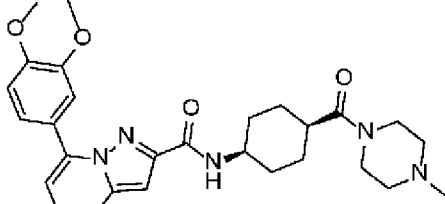
197		3-морфолинопропил (1r,4r)-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоксилат
198		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
199		3-морфолинопропил-3-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат
200		4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил (трет-бутоксикарбонил)-L-валинат
201		метил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)-3-метоксибензоат
202		7-(3,4-диметоксифенил)-N-((1r,4r)-4-((2-морфолиноэтил)карбамоил)циклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
203		7-(3,4-диметоксифенил)-N-((1r,4r)-4-((3-морфолинопропил)карбамоил)циклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид

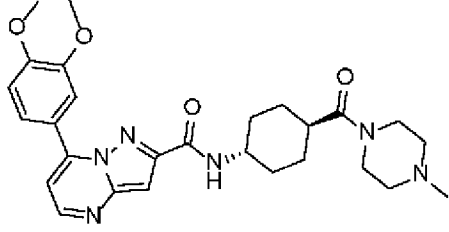
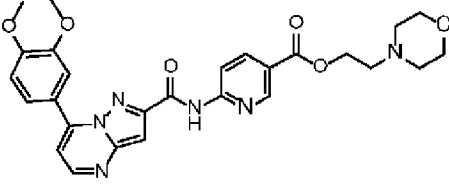
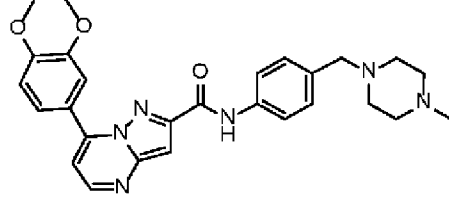
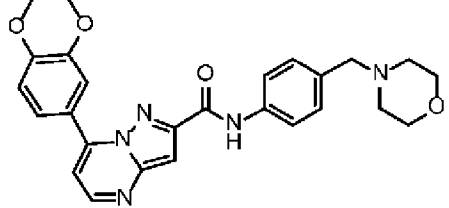
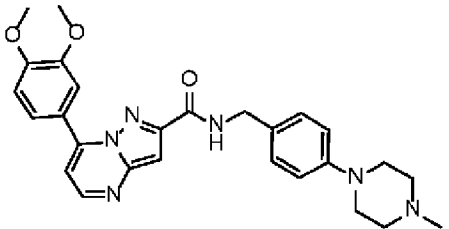
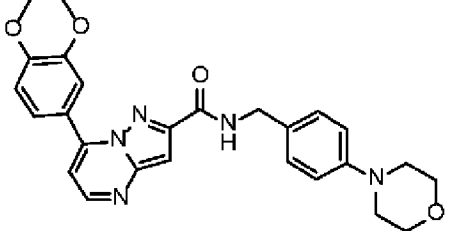
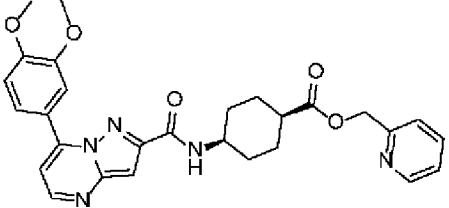
204		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
205		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
206		(S)-(4-бензил-3-метилпиперазин-1-ил)(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон
207		(4-бензил-3,3-диметилпиперазин-1-ил)(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон
208		(S)-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(3,4-диметилпиперазин-1-ил)метанон
209		(4-benzoylpiperazin-1-ил)(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон
210		(S)-(4-бензоил-3-метилпиперазин-1-ил)(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон

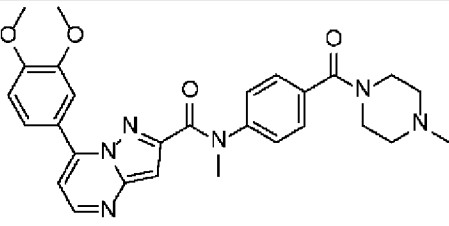
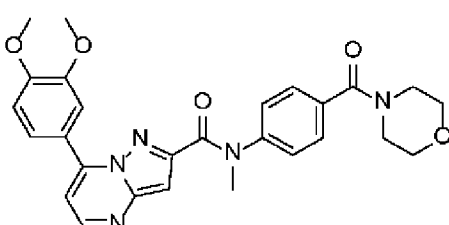
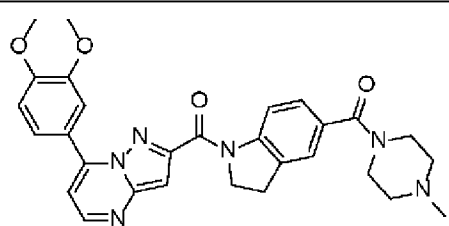
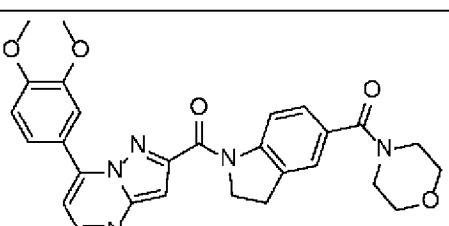
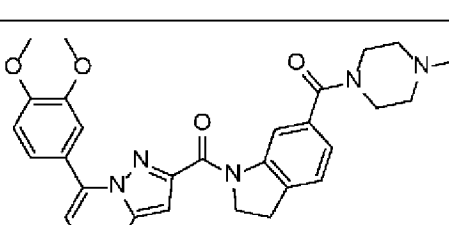
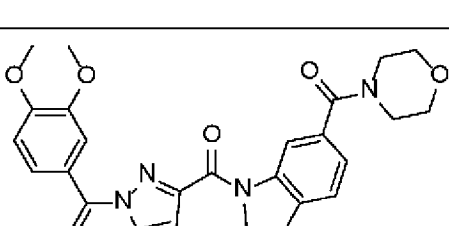
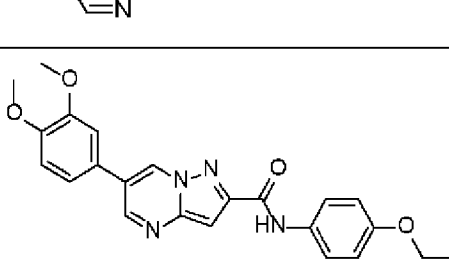
211		(4-бензоил-3,3-диметилпиперазин-1-ил)(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон
212		(4-(2,6-дифторбензил)пиперазин-1-ил)(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон
213		4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)-2-метилбензойная кислота
214		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(3-метил-4-(морфолин-4-карбонил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
215		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(3-метил-4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
216		4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)-2-метоксибензойная кислота
217		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(3-метокси-4-(морфолин-4-карбонил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид

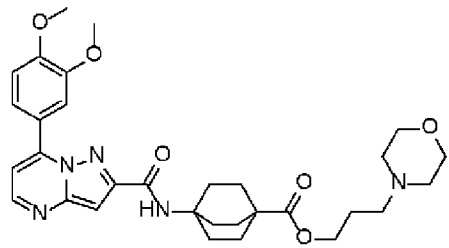
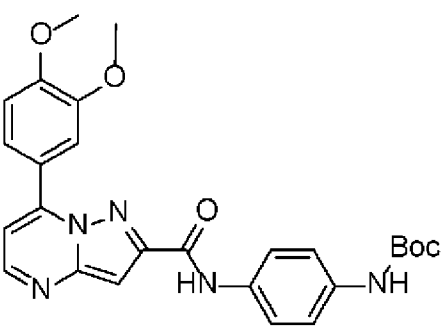
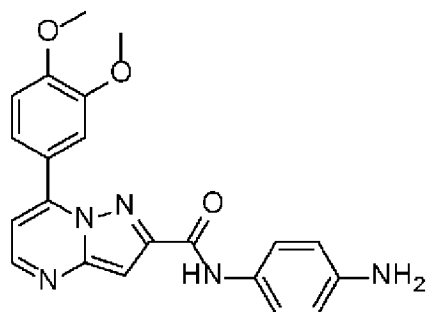
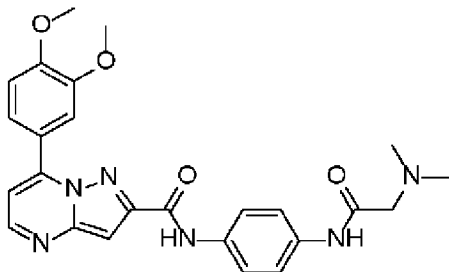
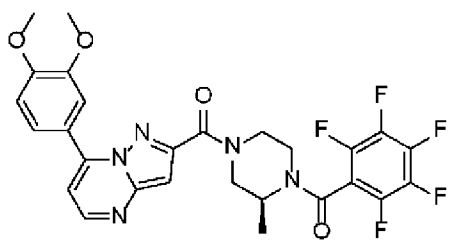
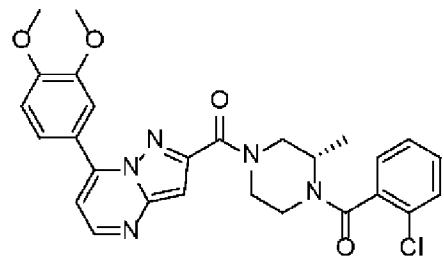
218		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(3-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
219		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-((2-(диметиламино)этил)(метил)карбамоил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
220		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-((3-(диметиламино)пропил)карбамоил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
221		N-(4-((2-(диэтиламино)этил)карбамоил)фенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
222		N-(4-((3-(диэтиламино)пропил)карбамоил)фенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
223		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-((1-пирролидин-1-ил)этил)карбамоил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
224		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-((3-(1-пирролидин-1-ил)пропил)карбамоил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
225		2-(пирролидин-1-ил)этил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоат

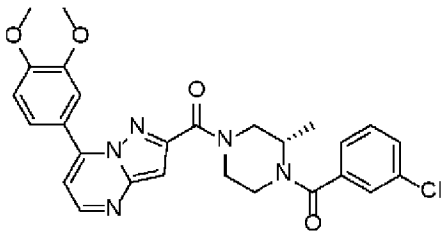
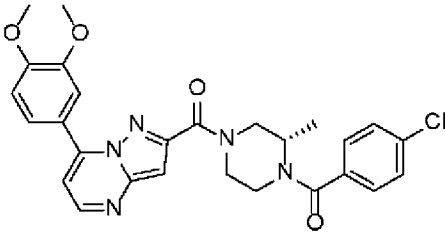
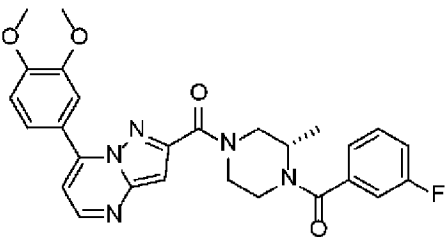
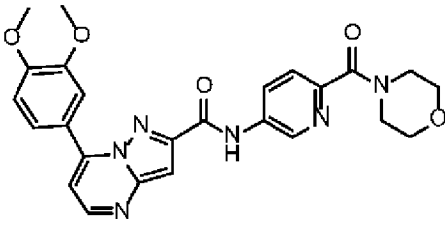
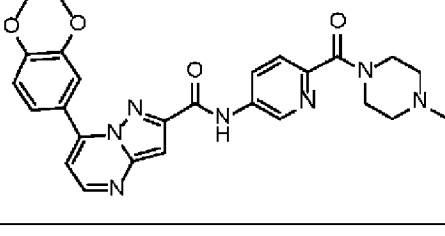
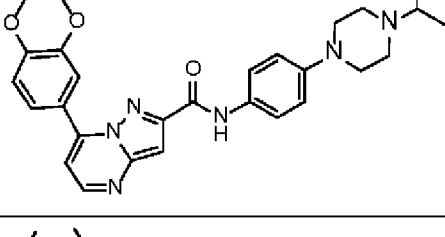
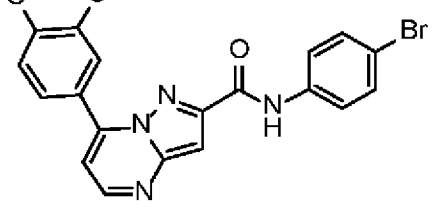
226		3-(пирролидин-1-ил)пропил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоат
227		4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил (трет-бутоксикарбонил)глицинат
228		4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил (трет-бутоксикарбонил)-L-аланинат
229		N-(4-бутоксифенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
230		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-пропоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
231		1-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)индолин-5-карбоновая кислота
232		1-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)индолин-6-карбоновая кислота

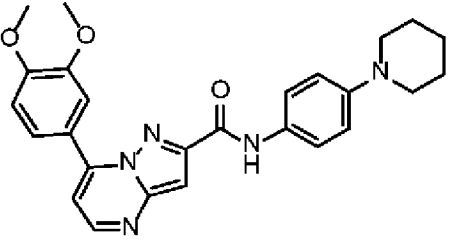
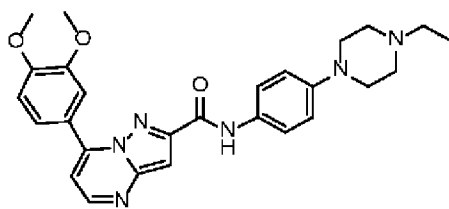
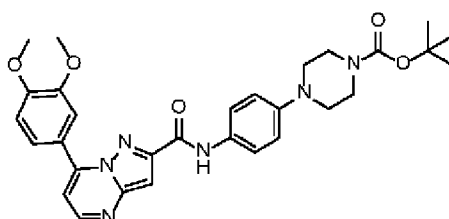
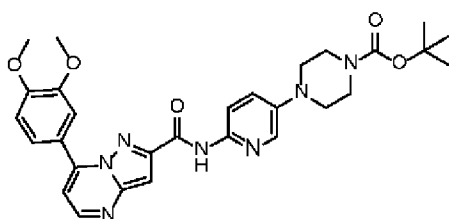
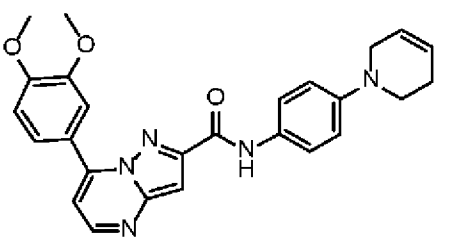
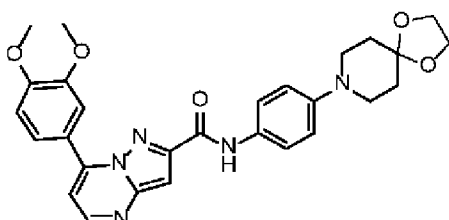
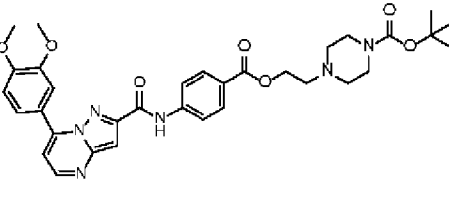
233		1-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-карбоновая кислота
234		4-(7-(3,4-диметоксифенил)-N-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензойная кислота
235		(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(6-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)метанон
236		(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(6-(морфолин-4-карбонил)-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)метанон
237		(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(7-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-3,4-дигидроизохиолин-2(1H)-ил)метанон
238		(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(7-(морфолин-4-карбонил)-3,4-дигидроизохиолин-2(1H)-ил)метанон
239		7-(3,4-диметоксифенил)-N-((1S,4S)-4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)циклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
240		7-(3,4-диметоксифенил)-N-((1S,4S)-4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)циклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид

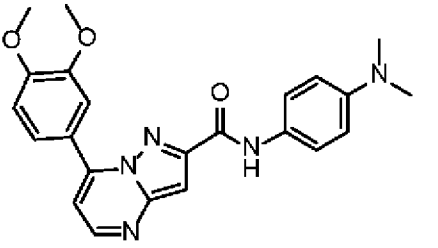
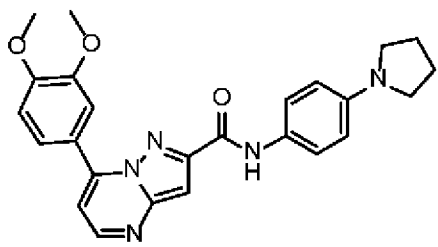
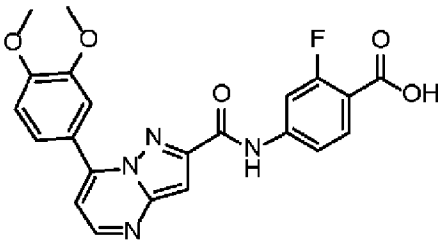
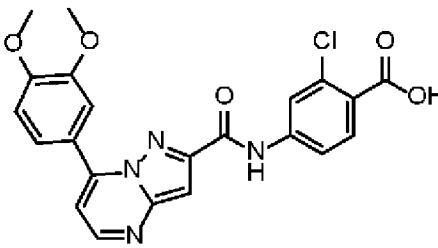
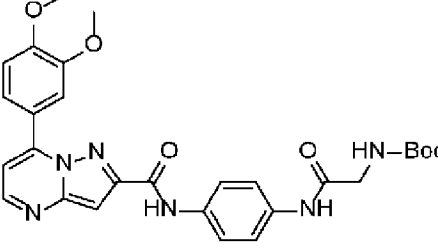
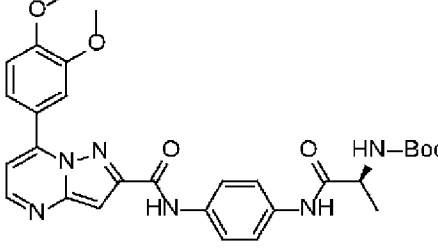
241		7-(3,4-диметоксифенил)-N-((1r,4r)-4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)циклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
242		2-морфолиноэтил-6-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)никотинат
243		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
244		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(морфолинометил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
245		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
246		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-morpholinobenzyl)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
247		пиридин-2-илметил-(1S,4S)-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоксилат

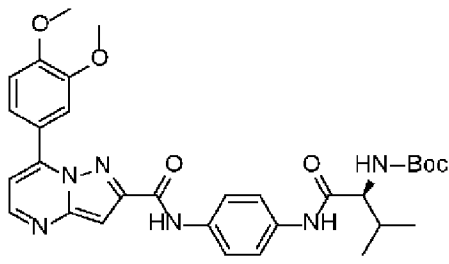
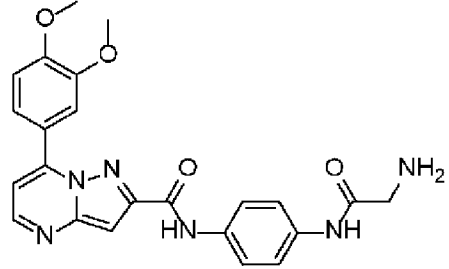
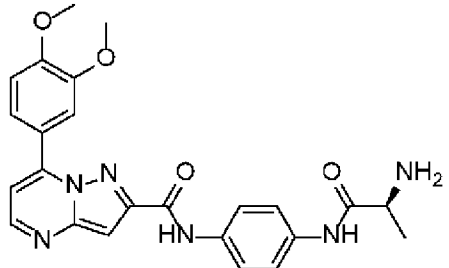
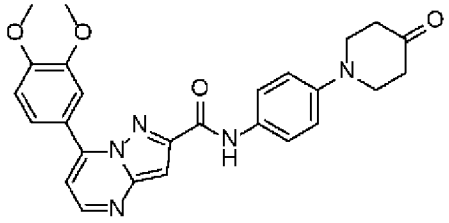
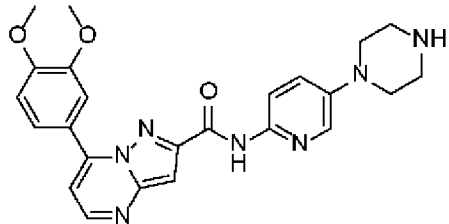
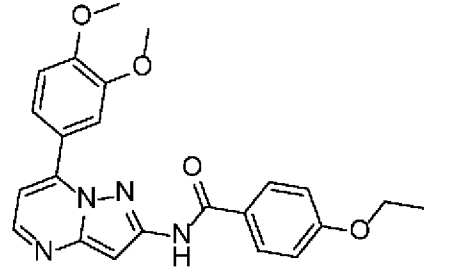
248		7-(3,4-диметоксифенил)-N-метил-N-(4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
249		7-(3,4-диметоксифенил)-N-метил-N-(4-(морфолин-4-карбонил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
250		(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)индолин-1-ил)метанон
251		(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(5-(морфолин-4-карбонил)индолин-1-ил)метанон
252		(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(6-(4-метилпиперазин-1-карбонил)индолин-1-ил)метанон
253		(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(6-(морфолин-4-карбонил)индолин-1-ил)метанон
254		6-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-этоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид

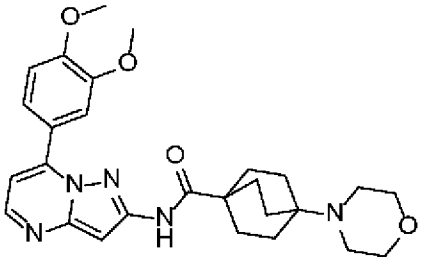
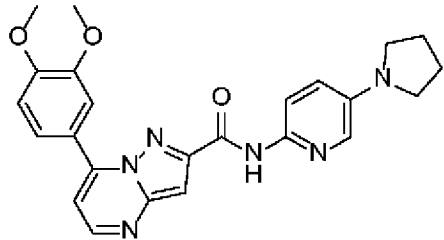
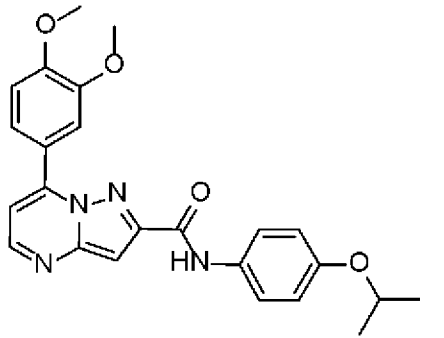
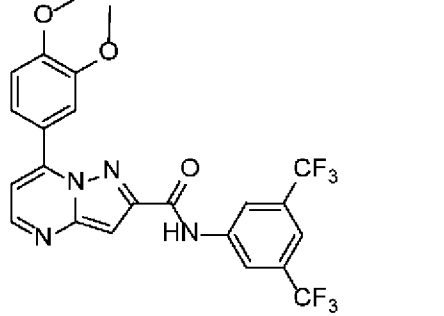
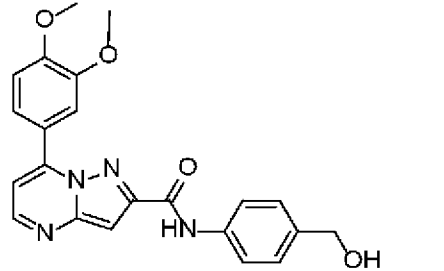
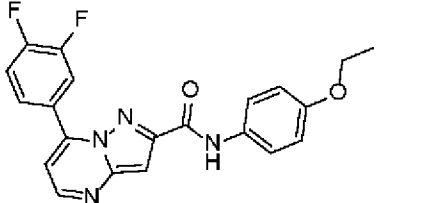
255		3-морфолинопропил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат
256		трет-бутил-(4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)карбамат
257		N-(4-аминофенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
258		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(2-(диметиламино)ацетидамо)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
259		(S)-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(3-метил-4-(перфторбензоил)пиперазин-1-ил)метанон
260		(S)-(4-(2-хлорбензоил)-3-метилпиперазин-1-ил)(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон

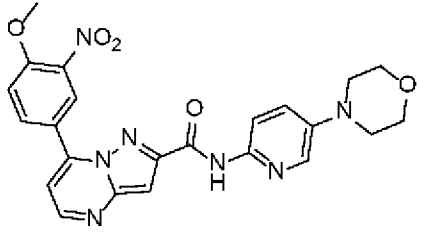
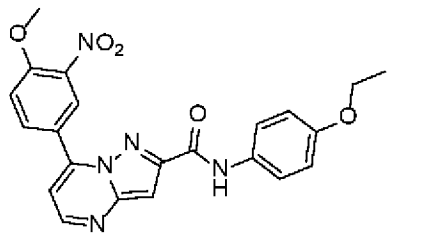
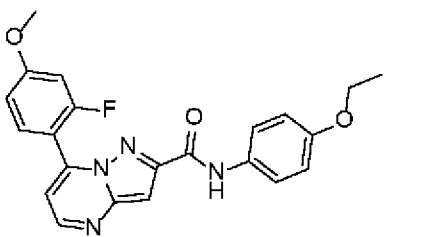
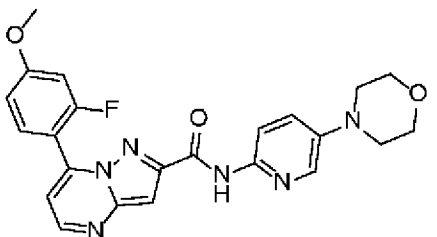
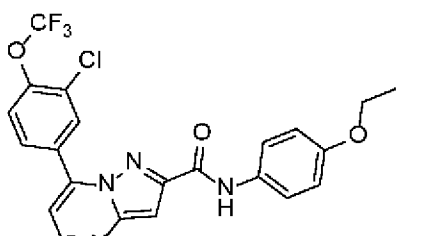
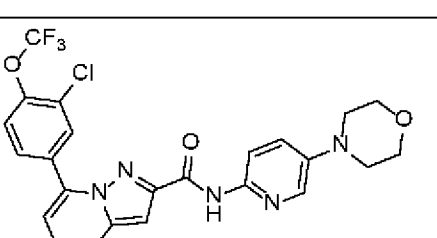
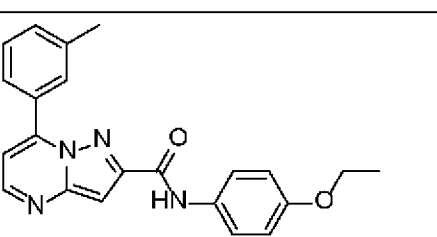
261		(S)-4-(3-хлорбензоил)-3-метилпиперазин-1-ил(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон
262		(S)-4-(4-хлорбензоил)-3-метилпиперазин-1-ил(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон
263		(S)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил(4-(3-фторбензоил)-3-метилпиперазин-1-ил)метанон
264		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(6-(морфолин-4-карбонил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
265		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(6-(4-метилпиперазин-1-карбонил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
266		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
268		N-(4-бромфенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид

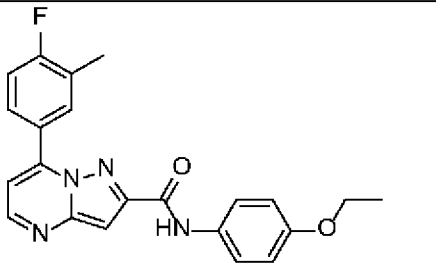
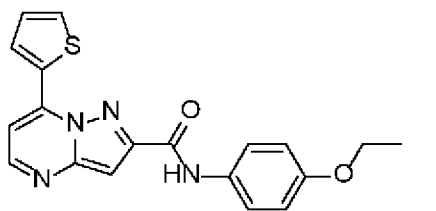
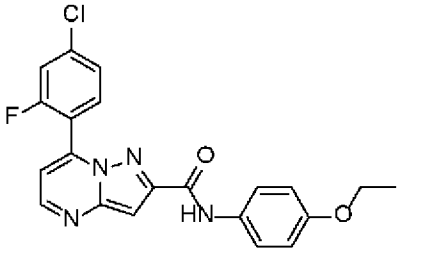
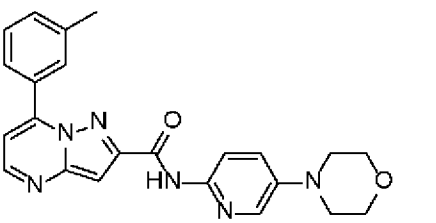
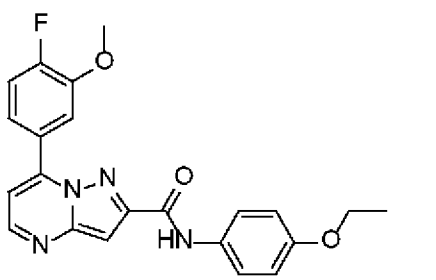
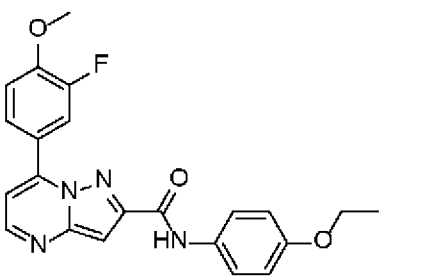
269		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
270		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
271		трет-бутил-4-(4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)пиперазин-1-карбоксилат
272		трет-бутил-4-(6-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат
273		N-(4-(3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)фенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
274		N-(4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)фенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
275		трет-бутил-4-(2-((4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоил)окси)этил)пиперазин-1-карбоксилат

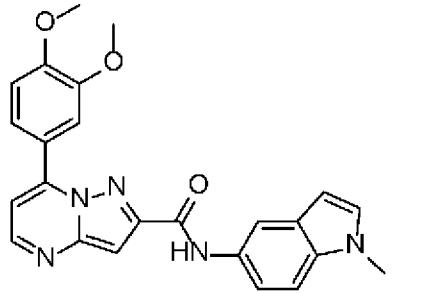
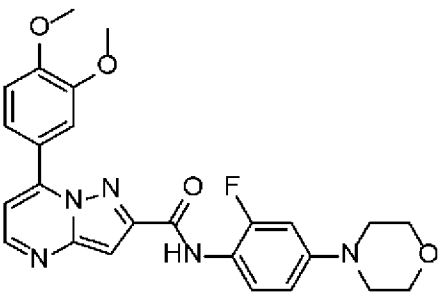
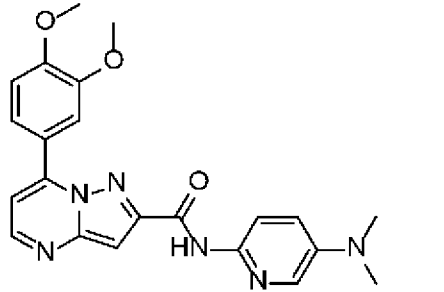
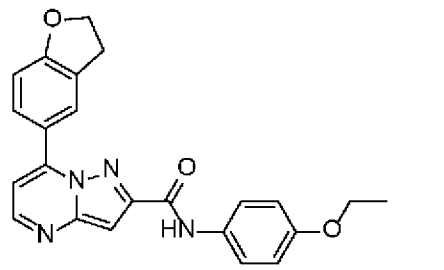
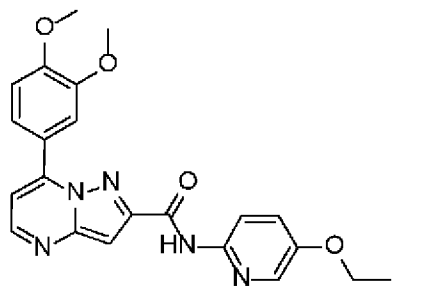
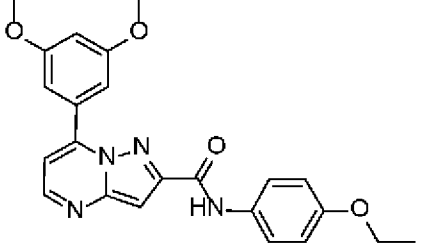
276		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(диметиламино)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
277		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
278		4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)-2-фторбензойная кислота
279		2-хлор-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензойная кислота
280		трет-бутил-(2-((4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)амино)-2-оксоэтил)карбамат
281		трет-бутил-(S)-1-((4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат

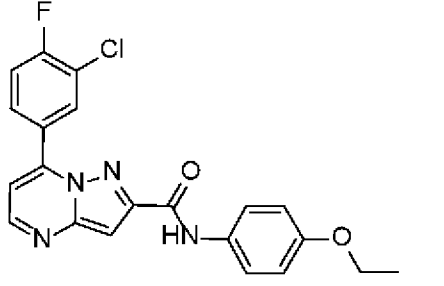
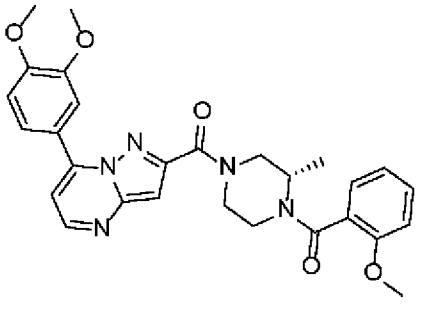
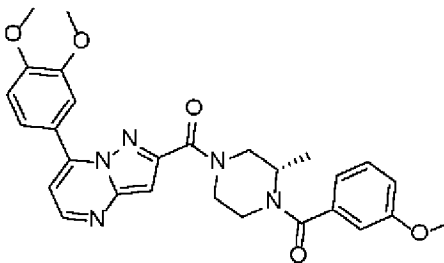
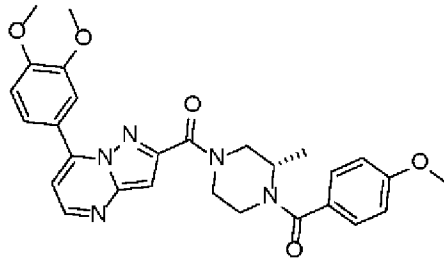
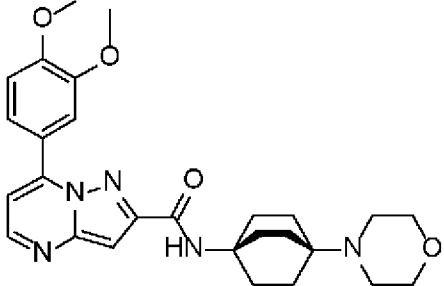
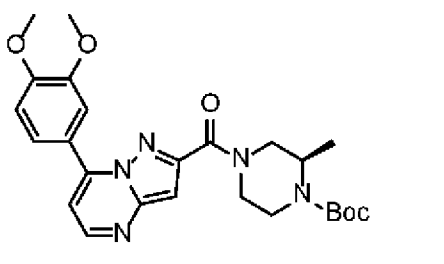
282		трет-бутил-(S)-((4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат
283		N-(4-(2-аминоацетида)фенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
284		(S)-N-(4-(2-аминопропанамида)фенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
285		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(4-оксопиперидин-1-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
286		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
287		N-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-4-этоксibenзамид

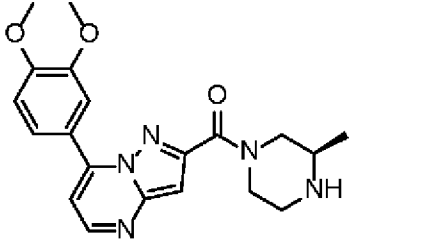
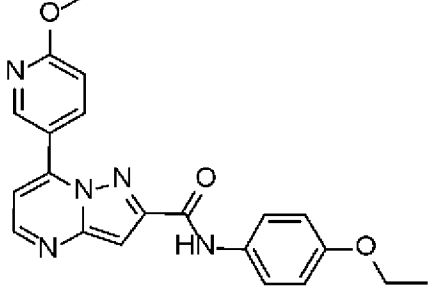
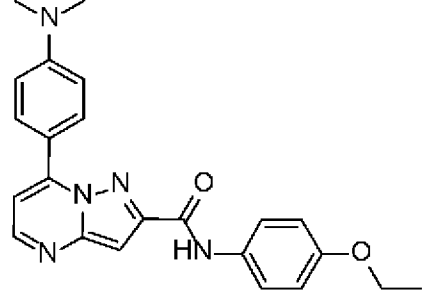
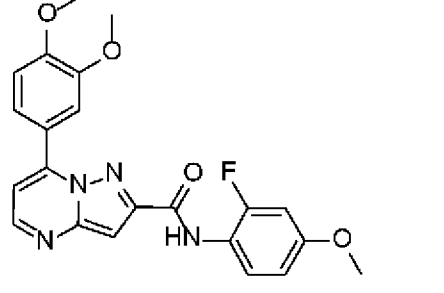
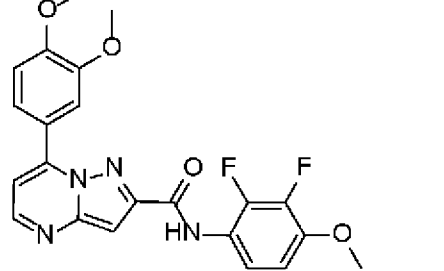
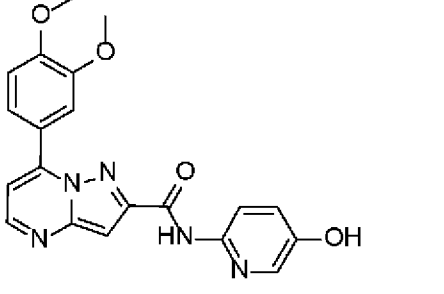
288		N-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-4-морфолинобицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид
289		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(5-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
290		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-изопропоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
291		N-(3,5-бис(трифторметил)фенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
292		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(гидроксиметил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
293		7-(3,4-дифторфенил)-N-(4-этоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид

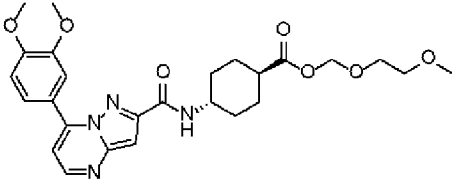
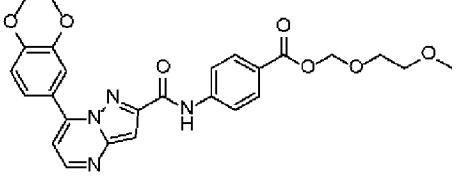
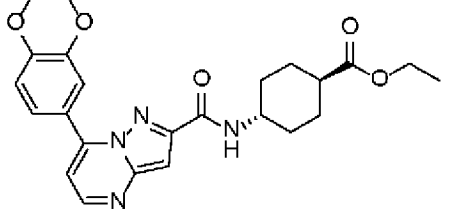
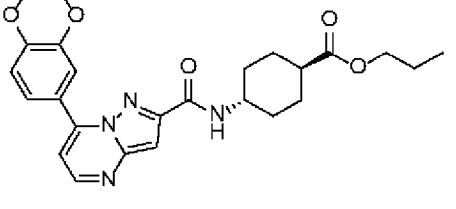
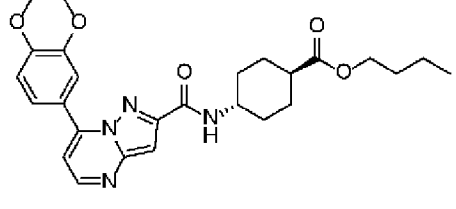
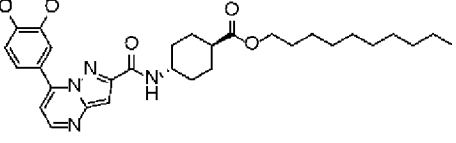
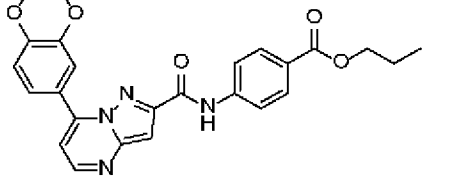
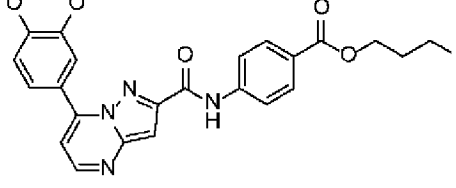
294		7-(4-метокси-3-нитрофенил)-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
295		N-(4-этоксифенил)-7-(4-метокси-3-нитрофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
296		N-(4-этоксифенил)-7-(2-фтор-4-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
297		7-(2-фтор-4-метоксифенил)-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
298		7-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-N-(4-этоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
299		7-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
301		N-(4-этоксифенил)-7-(m-толил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид

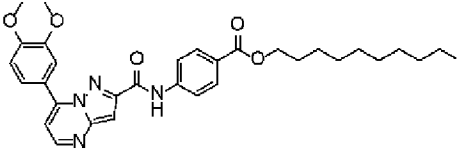
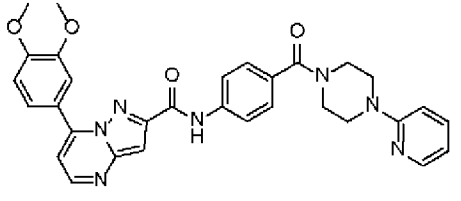
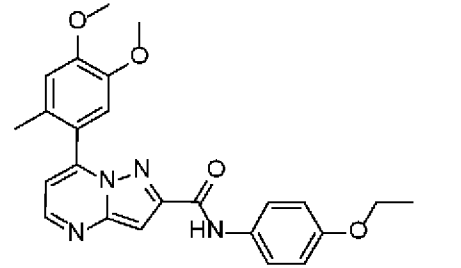
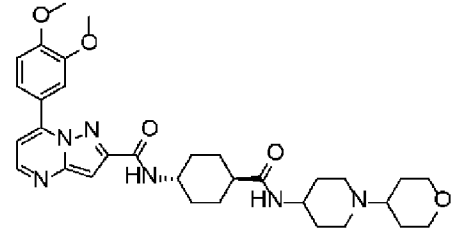
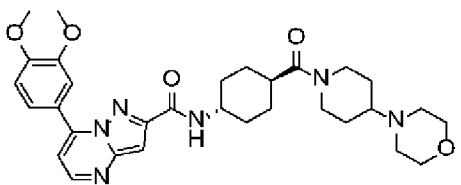
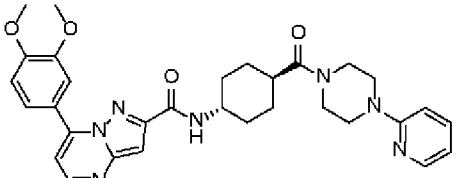
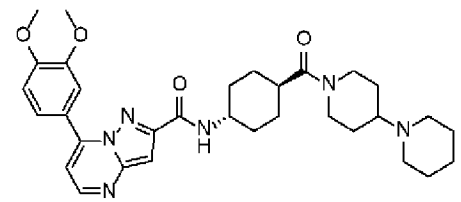
302		N-(4-этоксифенил)-7-(4-фтор-3-метилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
303		N-(4-этоксифенил)-7-(тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
304		7-(4-хлор-2-фторфенил)-N-(4-этоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
306		N-(5-морфолинопиридин-2-ил)-7-(м-толил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
307		N-(4-этоксифенил)-7-(4-фтор-3-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
308		N-(4-этоксифенил)-7-(3-фтор-4-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид

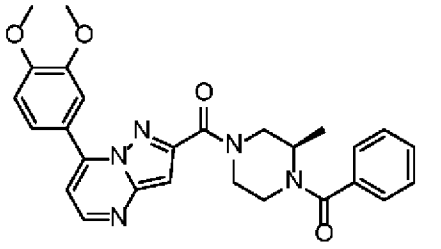
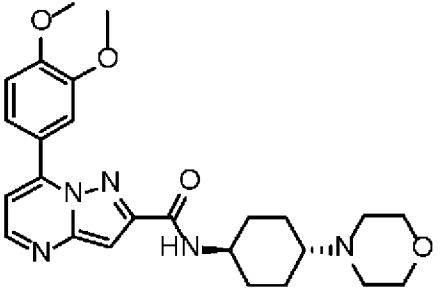
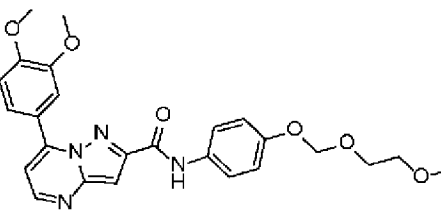
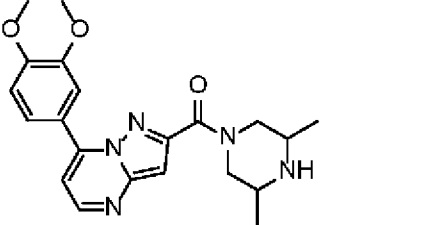
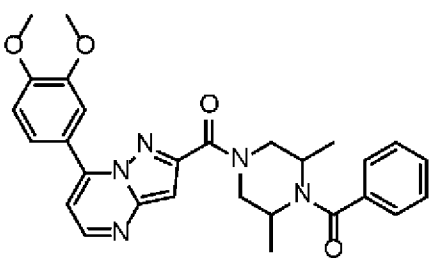
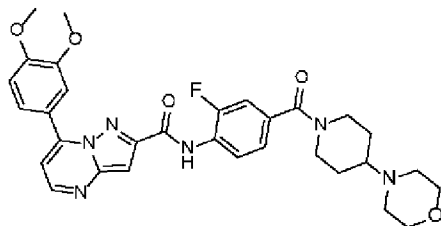
309		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(1-метил-1H-индол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
311		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(2-фтор-4-морфолинофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
312		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(5-(диметиламино)пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
313		7-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-N-(4-этоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
314		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(5-этоксипиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
315		7-(3,5-диметоксифенил)-N-(4-этоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид

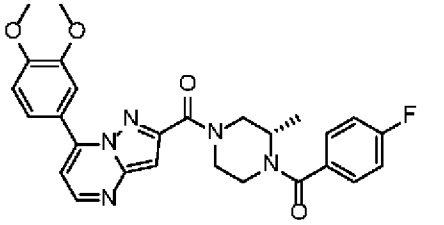
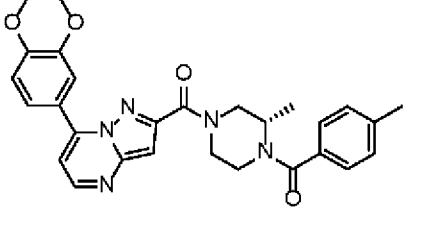
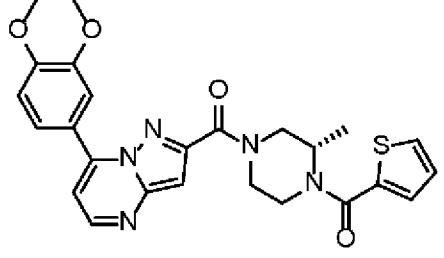
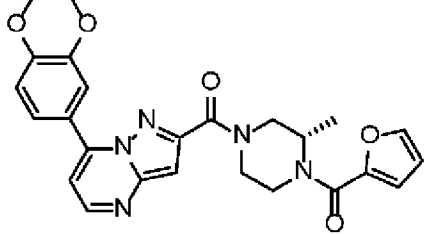
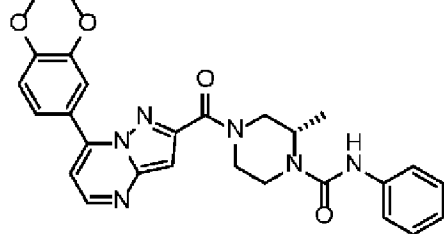
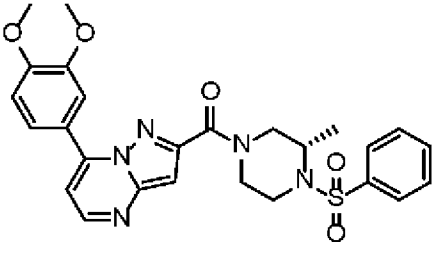
316		7-(3-хлор-4-фторфенил)-N-(4-этоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
317		(S)-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(4-(2-метоксибензоил)-3-метилпиперазин-1-ил)метанон
318		(S)-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(4-(3-метоксибензоил)-3-метилпиперазин-1-ил)метанон
319		(S)-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(4-(4-метоксибензоил)-3-метилпиперазин-1-ил)метанон
320		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-морфолинобицикло[2.2.2]октан-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
321		трет-бутил-(R)-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

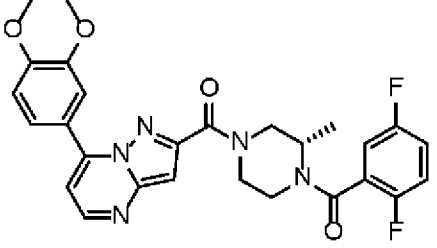
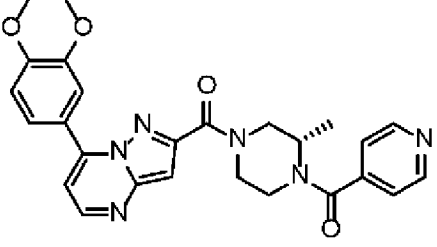
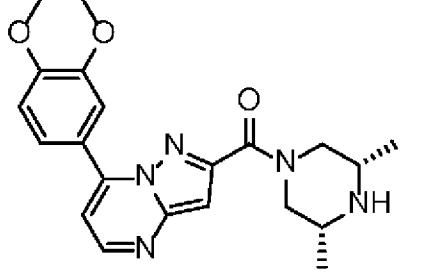
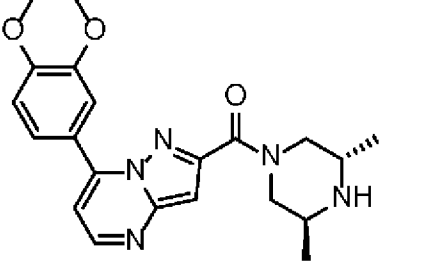
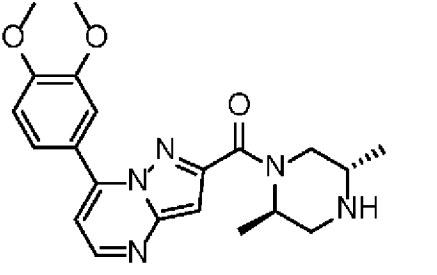
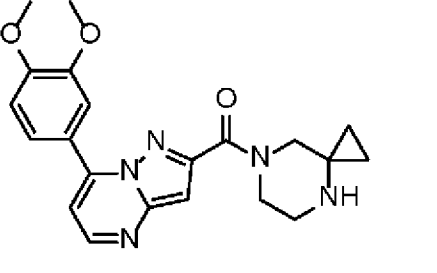
322		(R)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил(3-метилпиперазин-1-ил)метанон
323		N-(4-этоксифенил)-7-(6-метоксипиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
324		7-(4-(диметиламино)фенил)-N-(4-этоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
325		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(2-фтор-4-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
326		N-(2,3-дифтор-4-метоксифенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
327		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(5-гидроксипиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид

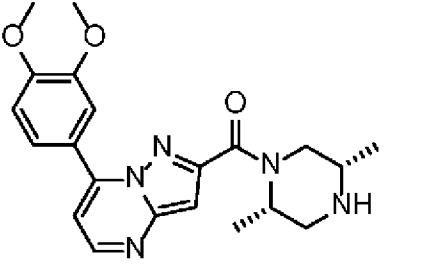
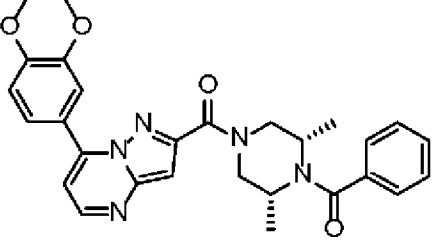
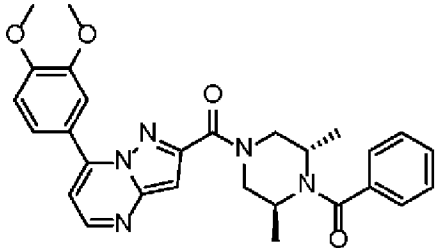
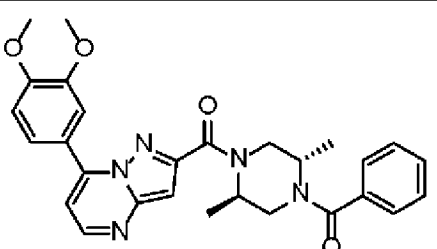
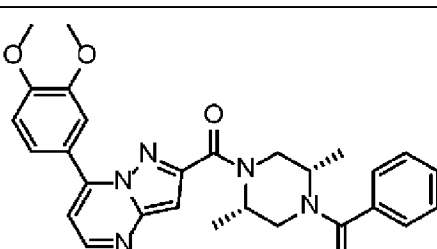
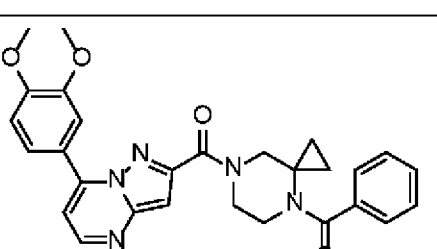
328		(2-метоксиэтокси)метил-(1R,4R)-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоксилат
329		(2-метоксиэтокси)метил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоат
330		этил-(1R,4R)-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоксилат
331		пропил (1R,4R)-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоксилат
332		бутил-(1R,4R)-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоксилат
333		децил-(1R,4R)-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоксилат
335		пропил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоат
336		бутил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоат

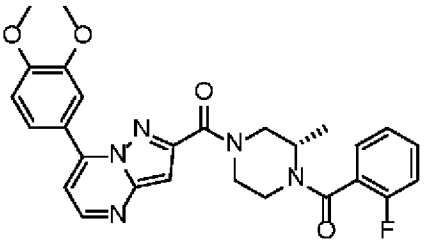
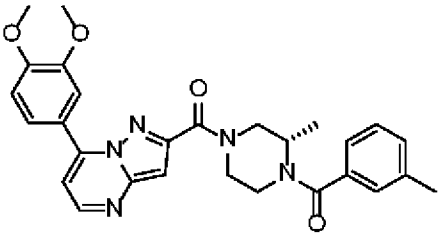
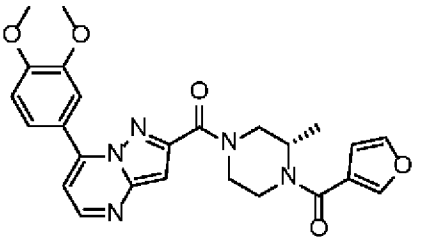
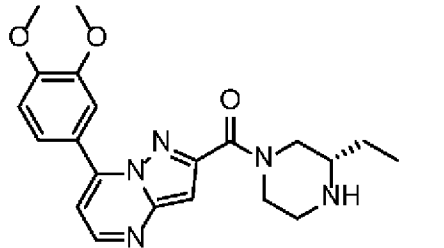
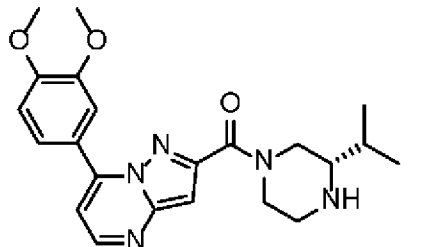
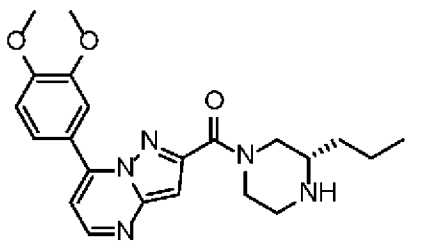
337		децил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоат
338		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбонил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
339		7-(4,5-диметокси-2-метилфенил)-N-(4-этоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
340		7-(3,4-диметоксифенил)-N-((1R,4R)-4-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)карбамоил)циклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
341		7-(3,4-диметоксифенил)-N-((1R,4R)-4-(4-морфолинопиперидин-1-карбонил)циклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
342		7-(3,4-диметоксифенил)-N-((1R,4R)-4-(4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбонил)циклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
343		N-((1R,4R)-4-([1,4'-бипиперидин]-1'-карбонил)циклогексил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид

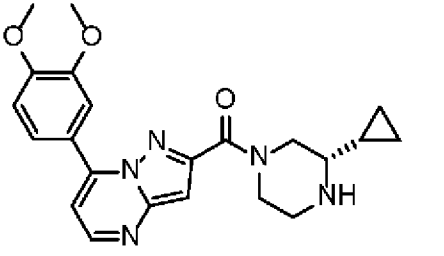
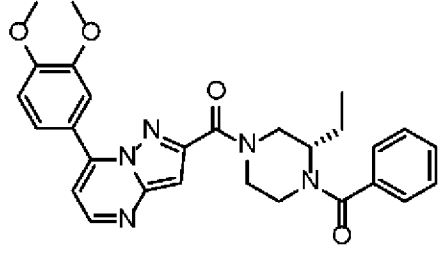
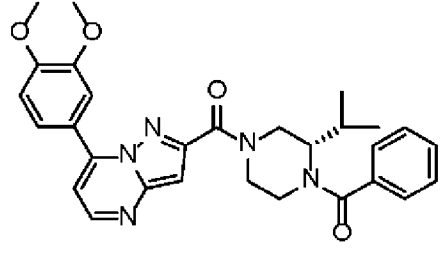
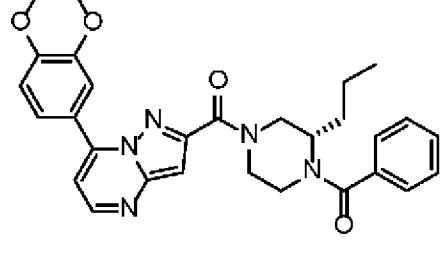
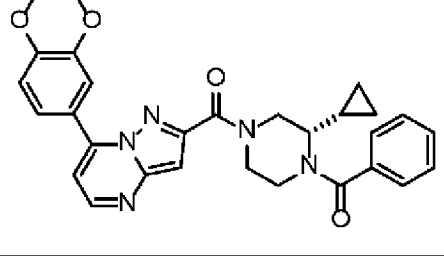
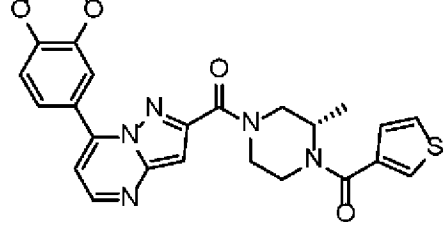
344		(R)-(4-бензоил-3-метилпиперазин-1-ил)(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон
345		7-(3,4-диметоксифенил)-N-((1R,4R)-4-морфолиноциклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
346		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-((2-метоксиэтокси)метокси)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
347		(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(3,5-диметилпиперазин-1-ил)метанон
348		(4-бензоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон
349		7-(3,4-диметоксифенил)-N-(2-фтор-4-(4-морфолинопиперидин-1-карбонил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид

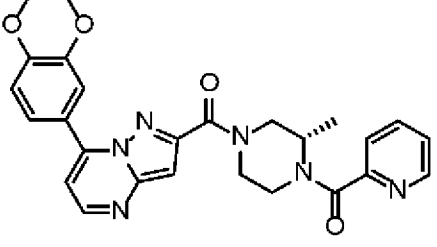
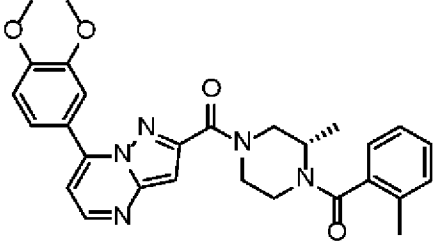
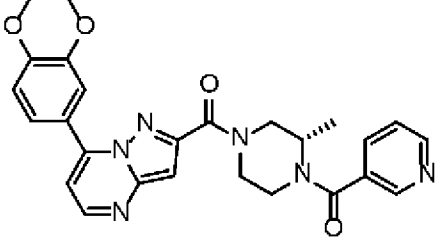
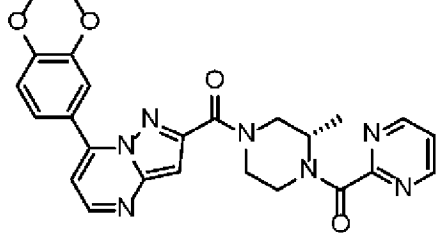
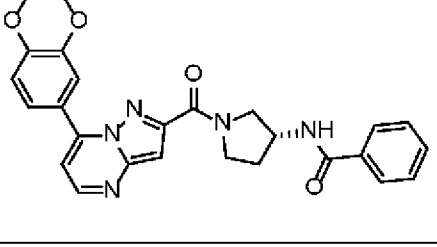
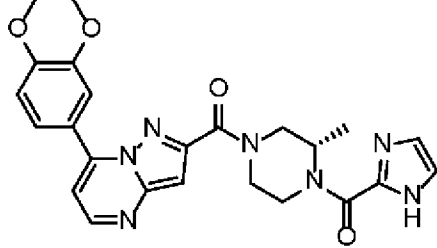
350		(S)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил(4-(4-фторбензоил)-3-метилпиперазин-1-ил)метанон
351		(S)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил(3-метил-4-(4-метилбензоил)пиперазин-1-ил)метанон
352		(S)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил(3-метил-4-(тиофен-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метанон
353		(S)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил(4-(фуран-2-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метанон
354		(S)-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)-2-метил-N-фенилпиперазин-1-карбоксамид
355		(S)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил(3-метил-4-(фенилсульфонил)пиперазин-1-ил)метанон

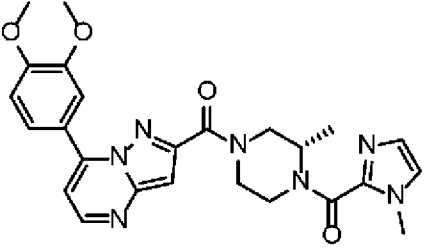
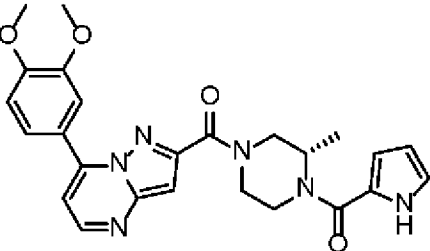
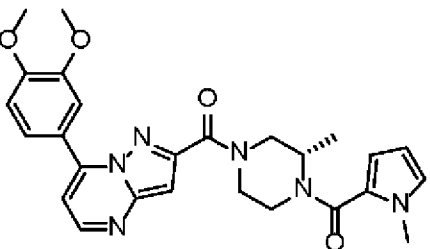
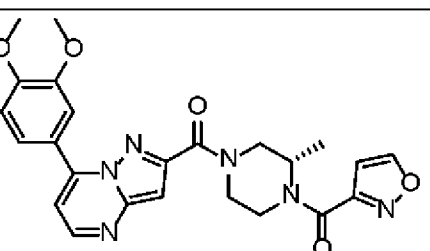
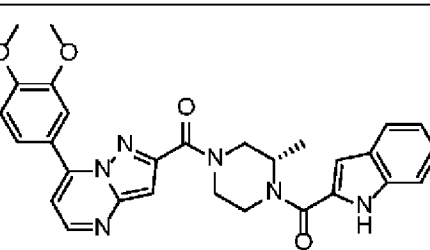
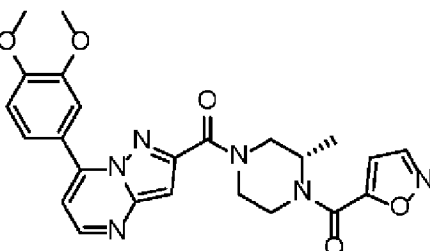
356		(S)-(4-(2,5-дифторбензоил)-3-метилпиперазин-1-ил)(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон
357		(S)-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(4-изоникотиноил-3-метилпиперазин-1-ил)метанон
358		(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метанон
359		(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)((3S,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метанон
360		(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)метанон
361		(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ил)метанон

362		(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)((2S,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)метанон
363		((3R,5S)-4-бензоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон
364		((3S,5S)-4-бензоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон
365		((2R,5S)-4-бензоил-2,5-диметилпиперазин-1-ил)(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон
366		((2S,5S)-4-бензоил-2,5-диметилпиперазин-1-ил)(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон
367		(4-бензоил-4,7-диазаспиро[2.5]октан-7-ил)(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон

368		(S)-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(4-(2-фторбензоил)-3-метилпиперазин-1-ил)метанон
369		(S)-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(3-метил-4-(3-метилбензоил)пиперазин-1-ил)метанон
370		(S)-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(4-(фуран-3-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метанон
371		(S)-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(3-этилпиперазин-1-ил)метанон
372		(S)-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(3-изопропилпиперазин-1-ил)метанон
373		(S)-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(3-пропилпиперазин-1-ил)метанон

374		(S)-(3-циклопропилпиперазин-1-ил)(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон
375		(S)-(4-бензоил-3-этилпиперазин-1-ил)(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон
376		(S)-(4-бензоил-3-изопропилпиперазин-1-ил)(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон
377		(S)-(4-бензоил-3-пропилпиперазин-1-ил)(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон
378		(S)-(4-бензоил-3-циклопропилпиперазин-1-ил)(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон
379		(S)-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(3-метил-4-(тиофен-3-карбонил)пиперазин-1-ил)метанон

380		(S)-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(3-метил-4- <i>picolinoyl</i> пиперазин-1-ил)метанон
381		(S)-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(3-метил-4-(2-метилбензоил)пиперазин-1-ил)метанон
382		(S)-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(3-метил-4-никотиноилпиперазин-1-ил)метанон
383		(S)-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(3-метил-4-(пиримидин-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метанон
384		(R)-N-(1-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)пирролидин-3-ил)бензамид
385		(S)-(4-(1H-имидазол-2-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон

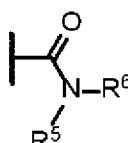
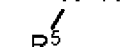
386		(S)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил(3-метил-4-(1-метил-1H-имидазол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метанон
387		(S)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил(3-метил-4-(1H-пиррол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метанон
388		(S)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил(3-метил-4-(1-метил-1H-пиррол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метанон
389		(S)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил(4-(изоксазол-3-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метанон
390		(S)-4-(1H-индол-2-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон
391		(S)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил(4-(изоксазол-5-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метанон

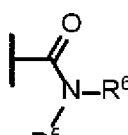
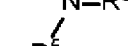
392		(S)-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(3-метил-4-(оксазол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метанон
393		(S)-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(3-метил-4-(5-метилфуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метанон
394		(S)-(4-(бензофуран-2-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон
395		(S)-бензо[б]тиофен-2-ил(4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)метанон

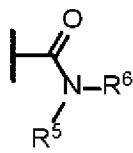
[00116] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) соединением является приведенное в таблице 2 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер.

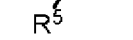
[00117] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) соединением не является соединение приведенное в таблице 2 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер.

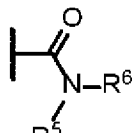
[00118] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia), если R¹ и R⁹ означают



H, R⁴ означает , R⁵ означает H и R⁶ означает замещенный арил; то R² не означает 4-фторфенил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia), если R¹ и R⁹ означают


H, R⁴ означает , R⁵ означает H и R⁶ означает замещенный арил; то R² не означает пара-толуол. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia), если R¹ и R⁹ означают

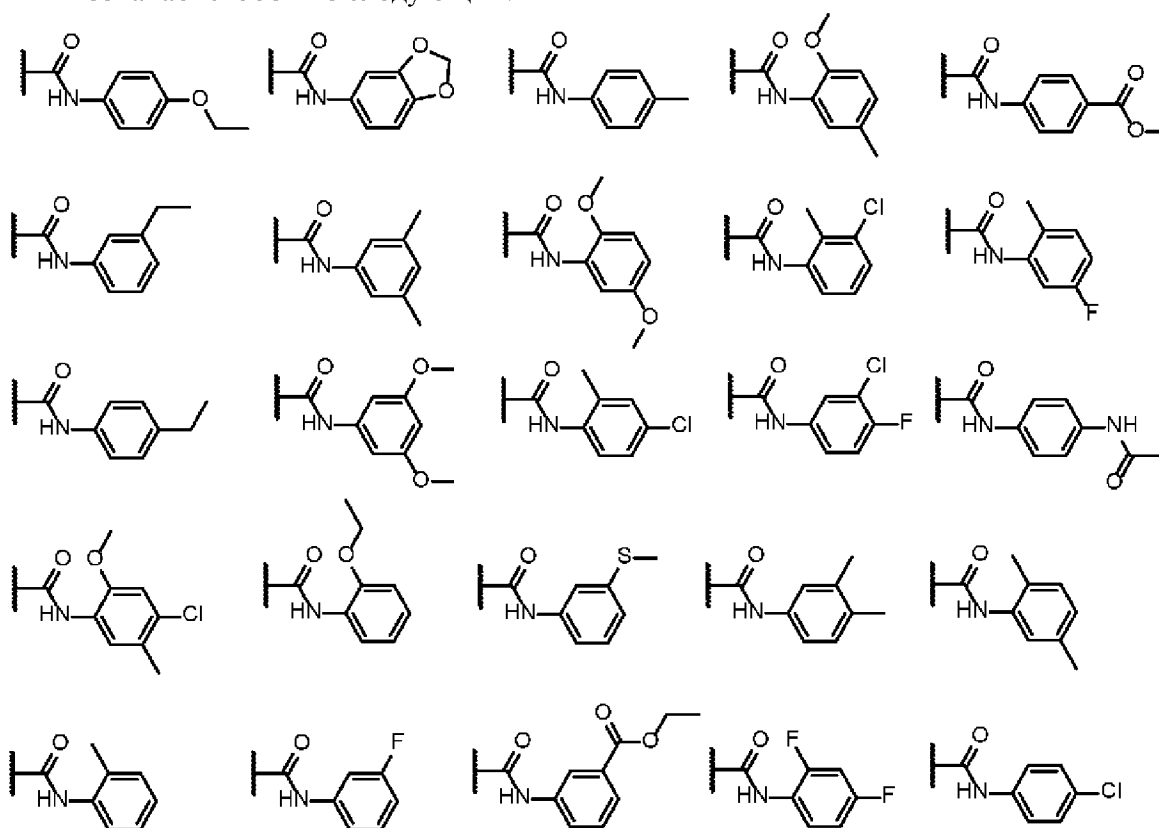


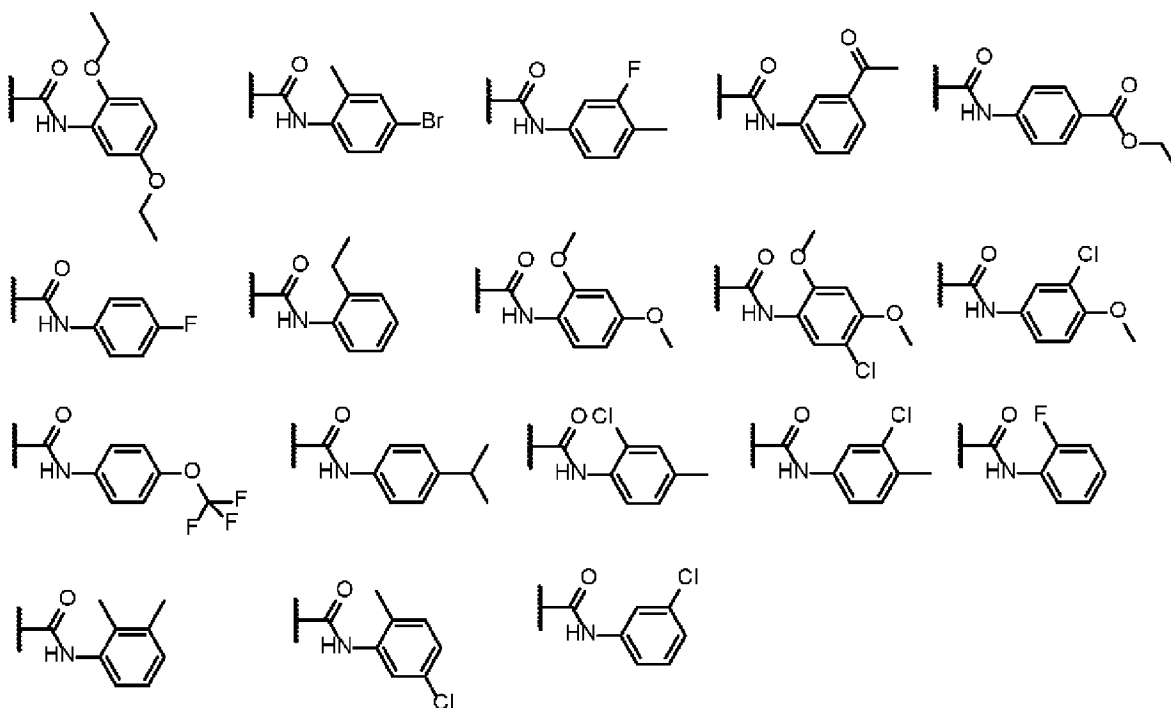
Н, R⁴ означает , R⁵ означает Н и R⁶ означает замещенный арил; то R² не означает 3,5-дихлорфенил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia), если R¹ и R⁹



означают Н, R⁴ означает , R⁵ означает Н и R⁶ означает необязательно замещенный арил; то R² не означает фенил.

[00119] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia), если R¹ и R⁹ означают Н и R⁴ означает любой из следующих:





to R² не означает 3,4-диметоксифенил.

Соединение	Название
3	7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-этоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
5	7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновая кислота
11	метил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоат
267	7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
300	N-(4-этоксифенил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
305	метил-4-(7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоат
310	N-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
334	этил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоат
396	7-(3,4-диметоксифенил)-N-(п-толил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
397	N-(4-хлорфенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид

398	7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-этилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
399	7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(трифторметокси)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
400	7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-изопропилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
401	N-(2-хлор-4-метилфенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
402	N-(3-хлор-4-метилфенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
403	N-(3-хлор-4-метоксифенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
404	7-(3,4-диметоксифенил)-N-(3-фтор-4-метилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
405	7-(3,4-диметоксифенил)-N-(3,4-диметилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
406	N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
407	N-(4-ацетамидофенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
408	N-(4-хлор-2-метилфенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
409	N-(2,4-дифторфенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
410	N-(4-бром-2-метилфенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
411	N-(2,4-диметоксифенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
412	N-(5-хлор-2,4-диметоксифенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
413	N-(4-хлор-2-метокси-5-метилфенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
414	7-(3,4-диметоксифенил)-N-(2-метокси-5-метилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид

415	7-(3,4-диметоксифенил)-N-(2,5-диметилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
416	N-(2,5-диэтоксифенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
417	N-(5-хлор-2-метилфенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
418	N-(2,5-диметоксифенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
419	7-(3,4-диметоксифенил)-N-(5-фтор-2-метилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
420	7-(3,4-диметоксифенил)-N-(2-этоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
421	7-(3,4-диметоксифенил)-N-(о-толил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
422	7-(3,4-диметоксифенил)-N-(2-этилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
423	7-(3,4-диметоксифенил)-N-(2-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
424	7-(3,4-диметоксифенил)-N-(2,3-диметилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
425	N-(3-хлор-2-метилфенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
426	N-(3-хлорфенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
427	N-(4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)фенил)-7-(3,5-дихлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
428	7-(3,4-диметоксифенил)-N-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
429	7-(3,4-диметоксифенил)-N-(3-этилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
430	7-(3,4-диметоксифенил)-N-(3-(метилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
431	N-(3-ацетилфенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид

432	этил-3-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоат
433	7-(3,4-диметоксифенил)-N-(3,5-диметилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
434	7-(3,4-диметоксифенил)-N-(3,5-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
435	N-(2,5-диметоксифенил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
436	N-(2,4-диметоксифенил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
437	N-(4-метокси-2-метилфенил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
438	N-(4-фтор-2-метилфенил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
439	N-(2,4-дифторфенил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
440	N-(3-метоксифенил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
441	N-(2-метоксифенил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
442	N-(2-этоксифенил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
443	N-(4-метоксифенил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
445	N-(4-фторфенил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
446	N-(2-фторфенил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
447	N-(3-фторфенил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
448	N-(3-фтор-4-метилфенил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
449	N-(3,4-дифторфенил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
450	N-(2-этоксифенил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
451	N-(3-хлор-4-метоксифенил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
452	N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
453	N-(5-хлор-2-метоксифенил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
454	N-(2-метокси-5-метилфенил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
455	N-(5-фтор-2-метилфенил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
456	N-(2-фтор-5-метилфенил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
457	N-(2,5-дифторфенил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
458	N-(4-ацетамидофенил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
459	7-фенил-N-(4-(трифторметокси)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-

	карбоксамид
460	индолин-1-ил(7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон
461	7-(4-фторфенил)-N-(3-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
462	7-(4-фторфенил)-N-(2-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
463	N-(2-этоксифенил)-7-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
464	N-(3,4-диметоксифенил)-7-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
465	7-(4-фторфенил)-N-(4-метокси-2-метилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
466	N-(2,5-дифторфенил)-7-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
467	N-(4-ацетилфенил)-7-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
468	N-(2,4-дифторфенил)-7-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
469	N-(5-фтор-2-метилфенил)-7-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
470	N-(4-фтор-2-метилфенил)-7-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
471	N-(4-этоксифенил)-7-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
472	N-(4-(диметиламино)фенил)-7-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
473	N-(4-ацетамидофенил)-7-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
474	N-(4-карбамоилфенил)-7-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
475	N-(2-фторфенил)-7-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
476	7-(4-фторфенил)-N-(о-толил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
474	7-(4-фторфенил)-N-(м-толил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
478	7-(4-фторфенил)-N-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид

479	N-(3-ацетилфенил)-7-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
480	N-(4-фтор-3-нитрофенил)-7-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
481	(7-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(индолин-1-ил)метанон
482	N-мезитил-7-(п-толил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
483	N-(4-метокси-2-метилфенил)-7-(п-толил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
484	N-(2-хлор-6-метилфенил)-7-(п-толил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
485	N-(4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)фенил)-7-(3,5-дихлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид

[00120] Следует понимать, что все варианты солей, сольватов, гидратов, пролекарств и/или стереоизомеры соединений, описанных в настоящем изобретении, входят в объем настоящего изобретения.

5.1.1. Изотопно меченые аналоги

[00121] Настоящее изобретение также включает изотопно меченые соединения, которые идентичны соединениям, описанным в настоящем изобретении, с тем отличием, что один или большее количество атомов заменены на атом с атомной массой или массовым числом, отличающимся от атомной массы или массового числа, обычно имеющегося в природе ("изотопологи"). Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также могут обладать не встречающимися в природе отношениями количеств изотопов атомов одного или большего количества атомов, которые образуют такие соединения. Примеры изотопов, которые можно включать в соединения, описанные в настоящем изобретении, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H ("D"), ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl соответственно. Например, соединение, описанное в настоящем изобретении, может содержать один или большее количество атомов H, замененных на дейтерий.

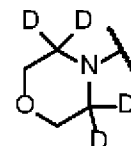
[00122] Обычно указание на некоторый элемент, такой как водород или H, или его изображение включает все изотопы этого элемента. Например, если группа R определена, как включающая водород или H, она также включает дейтерий и тритий. Поэтому соединения, содержащие радиоизотопы, такие как тритий, ^{14}C , ^{32}P и ^{35}S входят в объем настоящего изобретения. Методики введения таких меток в соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, понятны специалистам в данной области техники на основе раскрытия настоящего изобретения.

[00123] Если не указано иное, соединения, описанные в настоящем изобретении, включают соединения, которые отличаются только обогащением одним или большим количеством изотопов. Например, соединения, содержащие предлагаемые, структуры, в

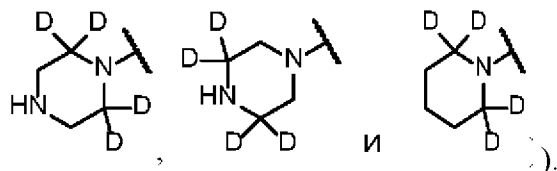
которых водород заменен на дейтерий или тритий, или углерод обогащен ^{13}C - или ^{14}C -углеродом входят в объем настоящего изобретения.

[00124] В некоторых вариантах осуществления некоторые изотопно меченые соединения, такие как меченые с помощью ^3H и ^{14}C , могут использоваться для анализа распределения соединения и/или субстрата в ткани. Изотопы тритий (^3H) и углерод-14 (^{14}C) могут быть особенно предпочтительными вследствие легкости получения и детектирования. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечить некоторые терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, такой как увеличенное время полувыведения *in vivo* или возможность использования меньших доз, и поэтому в некоторых случаях может быть предпочтительным. Изотопно меченые соединения обычно можно получить по следующим методикам, аналогичным раскрытым в настоящем изобретении, например, в разделе примеров, путем замены изотопно меченого реагента на немеченый реагент.

[00125] В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в настоящем изобретении, являются дейтерированными аналогами любых соединений или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства или стереоизомера, описанных в настоящем изобретении. Дейтерированный аналог соединения формулы (Ia)-(Ie) является соединением, в котором один или большее количество атомов водорода замещены на дейтерий. В некоторых вариантах осуществления дейтерированный аналог является соединением формулы (Ia) которое включает дейтерированную группу R^x , например, группу R^1 - R^9 . В некоторых вариантах осуществления дейтерированным аналогом соединения формулы (Ia) является соединение, в котором необязательным заместителем является необязательно замещенный гетероциклоалкил, включающий по



меньшей мере один атом дейтерия (например,



[00126] Дейтерийзамещенные соединения синтезируют по разным методикам, таким как описанные в: Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; и Evans, E. Anthony. Synthesis radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32.

[00127] Дейтерированные исходные вещества легко доступны и используются в

синтетических методиках, описанных в настоящем изобретении, для проведения синтеза дейтерийсодержащих соединений. Большое количество дейтерийсодержащих реагентов и структурных блоков продают поставщики химикатов, такие как Aldrich Chemical Co.

5.1.2. Фторированные аналоги

[00128] В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в настоящем изобретении, являются фторированными аналогами любых соединений или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства или стереоизомера, описанных в настоящем изобретении. Фторированный аналог соединения формулы (Ia)-(Ie) является соединением, в котором один или большее количество атомов водорода или заместителей замещены атомом фтора. В некоторых вариантах осуществления фторированный аналог является соединением формулы (Ia)-(Ie), которое включает фторированную группу $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{31}, R^{32}$ или другую замещающую группу R. В некоторых вариантах осуществления фторированного аналога соединения формулы (Ia)-(Ie) атом водорода алифатической или ароматической C-H связи замещен атомом фтора. В некоторых вариантах осуществления фторированного аналога соединения формулы (Ia)-(Ie) по меньшей мере один водород необязательно замещенного арила или необязательно замещенного гетероарила замещен атомом фтора. В некоторых вариантах осуществления фторированного аналога соединения формулы (Ia)-(Ie) гидроксильный заместитель (-OH) или аминный заместитель (-NH₂) замещен атомом фтора.

5.1.3. Изомеры

[00129] Термин "соединение" при использовании в настоящем изобретении включает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных структур.

[00130] Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут содержать асимметрические центры, геометрические центры (например, двойную связь) или и те, и другие. Все хиральные, диастереоизомерные, рацемические формы и все геометрические изомерные формы структуры входят в объем настоящего изобретения, если специально не указана конкретная стереохимическая конфигурация или изомерная форма. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, содержат один или большее количество хиральных центров. Следует понимать, что, если явно не указана абсолютная стереохимическая конфигурация, то каждый хиральный центр может независимо находиться в R-конфигурации или S-конфигурации или их смеси. Таким образом, соединения, описанные в настоящем изобретении, включают любые обогащенные или разделенные оптические изомеры по некоторым или всем асимметрическим атомам, которые видны на изображениях. Рацемические смеси R-энантиомера и S-энантиомера и энантиомерно обогащенные стереоизомерные смеси, содержащие R- и S-энантиомеры, а также отдельные оптические изомеры можно выделить или синтезировать так, чтобы в основном не содержались их энантиомерные или диастереоизомерные партнеры, и все эти стереоизомеры входят в объем настоящего изобретения.

[00131] Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, содержащие любой асимметрически замещенный атом, можно выделить в оптически активных или рацемических формах. В данной области техники хорошо известно, как получить оптически активные формы, например, путем разделения рацемических форм, путем синтеза из оптически активных исходных веществ или путем использования хиральных вспомогательных веществ.

[00132] Геометрические изомеры, обусловленные разным расположением заместителей около углерод-углеродной двойной связи или разным расположением заместителей около циклоалкильного или гетероциклического кольца, также могут существовать в соединениях, предлагаемых в настоящем изобретении. Геометрические изомеры олефинов, двойных связей C=N или других типов двойных связей могут содержаться в соединениях, описанных в настоящем изобретении, и все такие стабильные изомеры включены в настоящее изобретение. В частности, цис- и транс-геометрические изомеры соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, также могут существовать и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде разделенных изомерных форм.

[00133] Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также включают таутомерные формы. Таутомерные формы обусловлены взаимопревращением ординарной связи и соседней двойной связи и одновременным перемещением протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые являются изомерными протонированными состояниями, обладающими одинаковыми эмпирическими формулами и полными зарядами. Примеры прототропных таутомеров включают пары кетон - енол, пары амид - имидокислота, пары лактам - лактим, пары амид - имидокислота, пары енамин - имин и аннулярные формы, в которых протон может занимать два или большее количество положений в гетероциклической системе, такие как 1Н- и 3Н-имидазол, 1Н-, 2Н- и 4Н-1,2,4-триазол, 1Н- и 2Н-изоиндол и 1Н- и 2Н-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или быть стерически блокированными в одной форме с помощью соответствующего замещения.

5.1.4. Соли и другие формы

[00134] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, содержатся в форме соли. В некоторых вариантах осуществления соединения получают в форме фармацевтически приемлемых солей.

[00135] Соединения, включенные в композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, которые по природе являются основными, могут образовывать множество солей с разными неорганическими или органическими кислотами. Кислотами, которые можно использовать для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения с кислотами таких основных соединений, являются образующие нетоксичные соли присоединения с кислотами, т. е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, включая, но не ограничиваясь только ими, хлорид.

[00136] Соединения, содержащие функциональную аминогруппу или азотсодержащую гетероарильную группу, по природе могут быть основными и могут

взаимодействовать с разными неорганическими или органическими кислотами с образованием соответствующих солей. Соединения можно использовать в форме фармацевтически приемлемой соли, образованной из неорганических или органических кислот. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемой солью может быть соль, образованная из хлористоводородной кислоты (т. е. гидрохлорид соединения, описанного в настоящем изобретении) и т. п.

[00137] Фармацевтически приемлемые соли соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, можно получить растворением соединения в смешивающемся с водой органическом растворителе, таком как ацетон, метанол, этанол, или ацетонитрил и т. д., и добавления избыточного количества водного раствора органической кислоты или неорганической кислоты и осаждения или кристаллизации. Затем можно получить дополнительное количество соли путем выпаривания растворителя или избыточной кислоты из этой смеси и последующей ее сушки или путем получения соли отфильтровыванием выделенной соли.

[00138] Другие примеры солей включают анионы соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, объединенные с подходящим катионом. Для применения в терапии соли соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, могут быть фармацевтически приемлемыми. Однако соли кислот и оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также можно использовать, например, для получения или очистки фармацевтически приемлемого соединения.

[00139] Соединения, включенные в композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, которые по природе являются кислотными, могут образовывать основные соли с разными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных металлов или щелочноземельных металлов.

[00140] Соединения, которые включают основной или кислотный фрагмент, также могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с разными аминокислотами. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут содержать и кислотную, и основную группы; например, одну аминогруппу и одну карбоксигруппу. В таком случае соединение может существовать в виде соли присоединения с кислотой, цвиттериона или соли присоединения с основанием.

[00141] Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут находиться в разных формах, включая кристаллическую, порошкообразную и аморфную формы этих соединений, фармацевтически приемлемые соли, включая, например, полиморфы, псевдополиморфы, сольваты, гидраты, несольватированные полиморфы (включая безводные формы), конформационные полиморфы и аморфные формы соединений, а также их смеси.

[00142] Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут существовать, как сольваты, в частности, гидраты, и, если не указано иное, все такие сольваты и гидраты входят в объем настоящего изобретения. Гидраты могут образоваться во время получения соединений или композиций, содержащих соединения, или гидраты могут образоваться с

течением времени вследствие гигроскопической природы соединений. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также могут существовать, как органических сольваты, включая, в частности, сольваты с DMF, простым эфиром и спиртом. Идентификация и получение любого конкретного сольвата входят в компетенцию специалиста с общей подготовкой в области синтетической органической или медицинской химии.

[00143] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, содержатся в форме сольвата. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, содержатся в форме гидрата, когда компонентом-растворителем сольвата является вода.

5.1.5. Пролекарства

[00144] Объекты настоящего изобретения включают пролекарственные формы любых соединений, описанных в настоящем изобретении. Любые обычные пролекарственные формы предлагаемых соединений можно получить, например, по стратегиям и методикам описанных в Rautio et al. ("Prodrugs: design and clinical applications", Nature Reviews Drug Discovery 7, 255-270 (February 2008)).

[00145] Термин "пролекарство" означает средство, которое превращается в биологически активное лекарственное средство *in vivo* с помощью некоторого физиологического или химического процесса. В некоторых вариантах осуществления пролекарство превращается в желательную лекарственную форму при воздействии биологической системы при физиологическом pH. В некоторых вариантах осуществления пролекарство ферментативно превращается в желательную лекарственную форму при воздействии биологической системы.

[00146] Пролекарственные формы любых соединений, описанных в настоящем изобретении, можно использовать, например, для обеспечения конкретных терапевтических преимуществ вследствие увеличения периода полувыведения полученного соединения из организма или возможности использования меньшей дозы активного средства.

[00147] Пролекарства также можно использовать в некоторых случаях, поскольку их можно легче ввести, чем исходное лекарственное средство. Они могут, например, быть биодоступны при пероральном введении, а исходное лекарственное средство не быть биодоступно. Пролекарство также может обладать улучшенной растворимостью в фармакологических композициях по сравнению с исходным лекарственным средством.

[00148] Пролекарственные формы или производные соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, обычно включают временный модифицирующий заместитель в подходящем лабильном центре соединения. Временный модифицирующий заместитель означает группу, который можно удалить с помощью ферментных или химических реакций, когда пролекарство превращается в лекарственное средство *in vivo*.

[00149] В некоторых вариантах осуществления временный модифицирующий заместитель означает группу (например, необязательно замещенный C1-6 алканоил или

необязательно замещенный С1-6 алкил), присоединенную с помощью сложноэфирной связи к гидроксигруппе или карбоксигруппе соединения или лекарственного средства.

5.2. Синтез соединения

[00150] Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно синтезировать по стандартным методикам, известным в данной области техники [см., например, Morrison and Boyd in "Organic Chemistry", 6th edition, Prentice Hall (1992)]. Некоторые соединения и/или промежуточные продукты, предлагаемые в настоящем изобретении, могут быть в продаже, известны из литературы или их могут легко получить специалисты в данной области техники по стандартным методикам. Некоторые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно синтезировать с использованием схем, примеров или промежуточных продуктов, описанных в настоящем изобретении. Если синтез соединения, промежуточного продукта или его варианта описан не полностью, специалисты в данной области техники могут понять, что время реакции, количество эквивалентов реагентов и/или температуру можно изменить по сравнению с использованными в реакциях, описанных в настоящем изобретении, для получения предлагаемых соединений или промежуточных продуктов или их вариантов или что другие методики обработки и/или очистки могут быть необходимы или желательны для получения таких соединений, промежуточных продуктов или вариантов.

[00151] Структуру синтезированных соединений проверить по методикам, известным специалистам в данной области техники, например, таким как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (NMR) и/или масс-спектрометрия.

[00152] В различных вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем изобретении представлено ниже структурой одного из соединений в таблице 3А-3В примера 2. Настоящее изобретение включает соединение любой из таблиц 1-2 или его соль, отдельный стереоизомер, смесь стереоизомеров и/или изотопно меченую форму.

5.3. Фармацевтические композиции

[00153] Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно включать в фармацевтические композиции, которые включают одно или большее количество соединений и по меньшей мере один инертный наполнитель (например, фармацевтически приемлемый инертный наполнитель). Такие композиции могут включать соединение-модулятор CFTR и/или соединение-ингибитор PDE4 формулы (Ia)-(Ie) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер, например, описанное в настоящем изобретении.

[00154] Соединения, описанные в настоящем изобретении, можно использовать в фармацевтических композициях для введения нуждающемуся в нем субъекту во множестве терапевтических применений, когда желательно модулирование CFTR или ингибирование PDE4.

[00155] Соответственно, другим объектом настоящего изобретения является фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем изобретении, его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство,

сольват, гидрат, или стереоизомер и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

[00156] Выражение "фармацевтически приемлемый инертный наполнитель", означает любой ингредиент, не являющийся соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, описанными в настоящем изобретении (например, разбавитель, способный суспендировать или растворять активное соединение) и в основном нетоксичный и не оказывающий воспалительное действие на пациента. Инертные наполнители могут включать, например: антиадгезивы, антиоксиданты, связующие, покрытия, средства для прессования, разрыхлители, красители (окрашивающие вещества), смягчающие средства, эмульгаторы, наполнители (разбавители), пленкообразователи или покрытия, вкусовые добавки, отдушки, агенты, придающие скользкость (средства, улучшающие сыпучесть), смазывающие вещества, консерванты, печатные краски, сорбенты, дозирующие или диспергирующие агенты, подсластители и гидратная вода. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение, описанное в настоящем изобретении, его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, сольват, гидрат, или стереоизомер в терапевтически эффективном количестве.

5.3.1.1. Офтальмологические композиции

[00157] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции готовят для офтальмологического введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции представляют собой офтальмологические композиции, приготовленные для местного введения, например, в глаз человека. В некоторых вариантах осуществления офтальмологической композиции, композиции представляют собой водный раствор.

[00158] Таким образом, настоящее изобретение относится к офтальмологической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения, описанного в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства или стереоизомера, описанного в настоящем изобретении и физиологически совместимый офтальмологический разбавитель.

5.3.1.2. Другие композиции

[00159] Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить по любым удобным методикам и также можно получить в разных формах для перорального введения, таких как таблетки, пилюли, порошки, наночастицы, капсулы, сиропы, суспензии, эмульсии и микроэмульсии, или в формах для неперорального введения, таких как препараты для внутримышечного, внутривенного или подкожного введения.

[00160] В конкретном примере фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически разрешенный носитель, инертный наполнитель, или добавку. Фармацевтическую композицию можно получить в виде лекарственного средства по удобной методике и можно получить в виде разных пероральных лекарственных средств, таких как таблетка, пилюля, порошок, капсула сироп, эмульсия, микроэмульсия и т. д., или

можно получить в виде неперорального лекарственного средства, такого как средства для внутримышечной инъекции, инъекции в сосуды или подкожной инъекции.

[00161] Если фармацевтическую композицию получают в виде перорального лекарственного средства, примеры использующейся добавки или носителя могут включать следующие: целлюлоза, силикат кальция, кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, декстроза, кальциевая соль фосфорной кислоты, стеариновая кислота, магниевая соль стеариновой кислоты, кальциевая соль стеариновой кислоты, желатин, тальк, поверхностно-активное вещество, суспензия, эмульгирующий агент, разбавляющий агент и т. д. Если фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, получают в виде средства для инъекции, добавки или носитель могут включать следующие: вода, физиологический раствор, водный раствор глюкозы, аналогичный раствор растворимого сахара, спирт, глицоль, простой эфир (например, полиэтиленгликоль 400), масло, жирная кислота, эфир жирной кислоты, глицерид, поверхностно-активное вещество, суспензия, эмульгирующий агент и т. д.

[00162] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции готовят для парентерального введения нуждающемуся в нем субъекту. В некоторых парентеральных вариантах осуществления фармацевтические композиции готовят для внутривенного введения нуждающемуся в нем субъекту. В некоторых парентеральных вариантах осуществления фармацевтические композиции готовят для подкожного введения нуждающемуся в нем субъекту.

5.4. Способы модулирования CFTR

[00163] Объекты настоящего изобретения включают способы модулирования CFTR соединениями, описанными в настоящем изобретении. Такие способы могут включать способы модулирования CFTR в биологических системах путем взаимодействия таких систем с соединениями-модуляторами CFTR (например, соединения-модуляторы CFTR обладают любыми структурами, приведенными в таблице 1, или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер). Биологические системы могут включать, но не ограничиваются только ими, клетки, ткани, органы, жидкости организма, организмы, не являющихся млекопитающими, и млекопитающих субъектов (например, людей). Способ взаимодействия биологических систем с соединениями-модуляторами CFTR можно провести путем введения соединений субъектам.

[00164] Термин "модулятор" означает соединение или композицию, увеличивает уровень мишени или усиливает функцию мишени, которым может быть, но не ограничивается только им, CFTR. В некоторых вариантах осуществления соединение-модулятор может оказывать агонистическое воздействие или активировать мишень, такую как CFTR, и увеличивать уровень мишени или усиливать функцию мишени. В этом отношении способ модулирования CFTR включает способ активации CFTR или функции CFTR.

[00165] В некоторых вариантах осуществления соединения-модуляторы CFTR,

описанные в настоящем изобретении, являются соединениями-активаторами CFTR, которые способны активировать белки CFTR и увеличивать уровень функции белков CFTR. В другом варианте осуществления соединения-активаторы CFTR, описанные в настоящем изобретении, способны модулировать или активировать в прямом направлении функцию (функции), обусловленные активацией CFTR.

[00166] В некоторых вариантах осуществления способ модулирования CFTR включает взаимодействие биологической системы или образца, содержащего CFTR, с эффективным количеством любых модулирующих CFTR соединений или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства или стереоизомера, описанных в настоящем изобретении, или включающей их фармацевтической композицией, описанной в настоящем изобретении, предназначенной для модулирования CFTR. В некоторых вариантах осуществления биологическая система или образец находится *in vitro*. В другом варианте осуществления биологическая система или образец находится *in vivo*.

[00167] Модуляторы CFTR могут модулировать ферментную активность CFTR в образце. Например, анализ связывания на основе желтого флуоресцентного белка (YFP), описанный в примере 4, можно использовать для оценки функции CFTR. С помощью такого анализа функцию CFTR оценивают по зависимости от времени флуоресценции клетки в ответ на внеклеточное добавление йодид-ионов и затем форсколина, что приводит к уменьшению интенсивности флуоресценции YFP вследствие опосредуемого с помощью CFTR включению йодида. Активность CFTR также можно оценить с помощью анализа, описанного в примере 5. Модуляторы CFTR, соответствующие такой методике, могут обладать значениями EC_{50} для модуляции функции CFTR (например, оцененными по методике измерения тока короткого замыкания примера 5), равными менее 2000 нМ, например, 200 нМ или менее. Биологические системы могут включать субъектов (например, людей).

[00168] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам модулирования активности CFTR у субъекта. В некоторых случаях выраженная в процентах доля активности CFTR, модулированная у субъекта, может составлять не менее 10%, не менее 20%, не менее 30%, не менее 40%, не менее 50%, не менее 60%, не менее 70%, не менее 80%, не менее, 85%, не менее 90%, не менее 95%, не менее 96%, не менее 97%, не менее 98%, не менее 99%, не менее 99,5% или не менее 99,9%. В некоторых вариантах осуществления активность CFTR увеличивается, например, не менее, чем на 10% или более по сравнению с исходным уровнем активности CFTR, определенным в образце субъекта.

[00169] В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать в анализах для оценки модулирования активности CFTR. Некоторые анализы могут включать диагностические анализы. В некоторых случаях соединения можно использовать в методиках разработки лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления способы, предлагаемые в

настоящем изобретении, включают применение модулирующих CFTR соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, для оценки модуляции CFTR другими соединениями. Такие способы могут включать конъюгирование модулирующих CFTR соединений с одной или большим количеством детектируемых меток (например, флуоресцентных красителей) и оценку диссоциации CFTR (путем детектирования детектируемой метки в присутствии других соединений). Детектируемые метки могут включать флуоресцентные соединения.

5.5. Способы ингибирования PDE4

[00170] Объекты настоящего изобретения включают способы ингибирования активности PDE4 в биологической системе или образце путем взаимодействия с соединением, которое обладают ингибирующей PDE4 активностью (например, соединения-ингибиторы PDE4 обладают любыми структурами, приведенными в таблицах 1-2, или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер). Способ взаимодействия биологических систем с соединениями-модуляторами CFTR можно провести путем введения соединений субъектам.

[00171] Биологические системы могут включать, но не ограничиваются только ими, клетки, ткани, органы, жидкости организма, организмы, не являющихся млекопитающими, и млекопитающих субъектов (например, людей). В некоторых вариантах осуществления биологическая система или образец находится *in vitro*. В другом варианте осуществления биологическая система или образец находится *in vivo*. В некоторых случаях образец представляет собой клеточный образец.

[00172] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам ингибирования активности PDE4 у субъекта. В некоторых случаях выраженная в процентах степень ингибируемой у субъекта активности PDE4 может составлять не менее 10%, не менее 20%, не менее 30%, не менее 40%, не менее 50%, не менее 60%, не менее 70%, не менее 80%, не менее 85%, не менее 90%, не менее 95%, не менее 96%, не менее 97%, не менее 98%, не менее 99%, не менее 99,5% или не менее 99,9%. В некоторых случаях эта степень ингибирования и/или максимальное ингибирование активности PDE4 может быть обеспечено от примерно 1 ч после введения до примерно 3 ч после введения, от примерно 2 ч после введения до примерно 4 ч после введения, от примерно 3 ч после введения до примерно 10 ч после введения, от примерно 5 ч после введения до примерно 20 ч после введения, или от примерно 12 ч после введения до примерно 24 ч после введения. Ингибирование активности PDE4 может продолжаться в течение не менее 1 дня, в течение не менее 2 дней, не менее 3 дней, не менее 4 дней, не менее 5 дней, не менее 6 дней, не менее 7 дней, не менее 2 недель, не менее 3 недель, не менее 4 недель, не менее 8 недель, не менее 3 месяцев, не менее 6 месяцев или не менее 1 года. В некоторых случаях эта степень ингибирования может быть обеспечена путем ежедневного введения. Такое ежедневное введение может включать введение в течение не менее 2 дней, в течение не менее 3 дней, в течение не менее 4 дней, в течение не менее 5 дней, в течение не менее 6 дней, в течение не менее 7 дней, в течение не менее 2 недель, в течение не менее 3 недель,

в течение не менее 4 недель, в течение не менее 2 месяцев, в течение не менее 4 месяцев, в течение не менее 6 месяцев, в течение не менее 1 года или в течение не менее 5 лет. В некоторых случаях субъектам можно вводить соединения или композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, в течение времени жизни таких субъектов.

5.6. Терапевтические нарушения

[00173] Способы, предлагаемые в настоящем изобретении, включают способы лечения терапевтических нарушений с использованием соединений и/или композиций, раскрытых в настоящем изобретении. Термин "терапевтическое нарушение" означает любой симптом, патологическое состояние, нарушение или заболевание, которое можно облегчить, стабилизировать, улучшить протекание, излечить или иным образом смягчить с помощью какой-то формы лечения или другого терапевтического вмешательства (например, путем введения модулятора CFTR или ингибитора PDE4).

5.6.1. Связанные с CFTR нарушения

[00174] Терапевтические нарушения, связанные с активностью и/или нарушением функции CFTR, в настоящем изобретении называются, как "связанные с CFTR нарушения". В некоторых вариантах осуществления способы, предлагаемые в настоящем изобретении, могут включать лечение связанных с CFTR нарушений путем введения соединений и/или композиций, раскрытых в настоящем изобретении (например, соединений-модуляторов CFTR).

[00175] Термины "лечить", "лечение" и т. п. означают смягчение или облегчение протекания патологических процессов. В контексте настоящего изобретения применительно к любому из других патологических состояний, указанных ниже в настоящем изобретении, термины "лечить", "лечение" и т. п. означают ослабление или смягчение по меньшей мере одного симптома, связанного с таким патологическим состоянием, или замедление или обращение прогрессирования, или предупреждение прогрессирования такого патологического состояния.

5.6.1.1. Заболевание или нарушение глаз

[00176] Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания или нарушения глаз, включающий введение в глаз субъекта терапевтически эффективного количества офтальмологической композиции, описанной в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления способа заболевание или нарушение глаз представляет собой сухой кератит.

[00177] Сухой кератит является гетерогенным нарушением слезной пленки, которое приводит к дискомфорту в глазах, нарушению и патологии поверхности глаза. CFTR является основным просекреторным хлоридным каналом на поверхности глаза. Активаторы активности CFTR на поверхности глаза могут привести к увеличенной секреции слезной жидкости после местной доставки и применимы для лечения сухого кератита.

[00178] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает

выявление субъекта, страдающего от сухого кератита. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает выявление сопутствующего заболевания или патологического состояния, связанного с сухим кератитом.

[00179] В некоторых вариантах осуществления сухой кератит вызван одним или большим количеством заболеваний или патологических состояний, выбранных из группы, состоящей из следующих: аллергический конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит, возрастной сухой кератит, синдром Стивенса - Джонсона, синдром Шегрена, глазной рубцовый пемфигоид, повреждение роговицы, инфекция, синдром Райли - Дея, врожденная алакримия, нарушения или недостаточность питания, фармакологические побочные эффекты, непереносимость контактной линзы, глазной стресс, приводящий к разрушению желез и ткани, аутоиммунные нарушения, иммунодефицитные нарушения, коматозные пациенты, которые не могут мигать, или воздействие смога, дыма чрезмерно сухого воздуха, взвешенных в воздухе частиц из окружающей среды, недостаточность слезной железы, обструкция протока слезной железы, недостаточное выделение сала мейбомовой железой, нарушение апертюры века и болезнь поверхности глаза (OSD).

[00180] В некоторых вариантах осуществления сухой кератит вызван следующими: сухой кератоконъюнктивит, возрастной сухой кератит, синдром Стивенса - Джонсона, синдром Шегрена, глазной рубцовый пемфигоид, повреждение роговицы, синдром Райли - Дея или врожденная алакримия.

[00181] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение глаз, подвергающееся лечению способом, предлагаемым в настоящем изобретении, представляет собой синдром Шегрена.

[00182] В некоторых вариантах осуществления сухой кератит вызван нарушениями или недостаточностью питания, непереносимость контактной линзы, аутоиммунные нарушения, иммунодефицитные нарушения, коматозные пациенты, которые не могут мигать, или воздействие смога, дыма чрезмерно сухого воздуха или взвешенных в воздухе частиц из окружающей среды.

[00183] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение глаз, подвергающееся лечению способом, предлагаемым в настоящем изобретении, представляет собой конъюнктивит. В некоторых вариантах осуществления конъюнктивит представляет собой аллергический конъюнктивит или кератоконъюнктивит.

[00184] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение глаз представляет собой кератит.

[00185] В некоторых вариантах осуществления один или большее количество симптомов сухого кератита ослабляются или смягчаются у субъекта после введения соединений или композиций, раскрытых в настоящем изобретении.

[00186] В некоторых вариантах осуществления один или большее количество симптомов сухого кератита выбраны из группы, состоящей из следующих: сухость, жжение, зуд в глазах, фотофобия, ощущение наличия инородного тела и ощущение песка в глазах.

[00187] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает восстановление природной слезной пленки в глазах после введения.

[00188] В некоторых вариантах осуществления офтальмологическую композицию вводят в глаза местно ежедневно или при необходимости. В некоторых вариантах осуществления офтальмологическая композиция представляет собой раствор.

[00189] Модель на мышах уменьшения объема слезной жидкости для сухого кератита можно использовать для оценки применимости соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, для изменения объема слезной жидкости у субъектов, вызванного скополамином. В некоторых вариантах осуществления, как показывает пример 6, введение соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, может привести к значительным изменениям объема слезной жидкости.

5.6.1.2. Другие заболевания или нарушения

[00190] Другие связанные с CFTR нарушения, на которые можно направлять лечение, включают, но не ограничиваются только ими, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), астму, бронхит, бронхоэктаз, целиакию, констипацию, холестатическое заболевание печени, хронический риносинусит и печеночную недостаточность.

[00191] Дисфункция CFTR или гиподисфункция CFTR может проявиться при хроническом обструктивном заболевании легких (COPD) и может способствовать другим заболеваниям со сходными клиническими признаками, таким как астма, бронхит и бронхоэктаз. Заболевания хроническое обструктивное заболевание легких (COPD) и хронический бронхит характеризуются переполненными слизью и воспаленными дыхательными путями. В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут действовать, как противовоспалительные средства, которые одновременно восстанавливают или усиливают мукоцилиарный клиренс путем активации CFTR.

[00192] В некоторых вариантах осуществления связанным с CFTR нарушением является COPD.

[00193] В некоторых вариантах осуществления связанным с CFTR нарушением является бронхит.

[00194] В некоторых вариантах осуществления связанным с CFTR нарушением является бронхоэктаз.

[00195] В некоторых вариантах осуществления связанным с CFTR нарушением является астма.

[00196] В некоторых вариантах осуществления связанным с CFTR нарушением является констипация. Констипация обычно вызывает у взрослых и детей жалобы, которые неблагоприятно влияют на качество жизни. В некоторых вариантах осуществления констипация представляет собой вызванную опиоидом констипацию, хроническую идиопатическую констипацию или синдром раздраженной толстой кишки с преобладанием констипации. В некоторых вариантах осуществления модулирующие CFTR соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут стимулировать секрецию желудочной

жидкости и нормализовать стул для лечения констипации.

[00197] В некоторых вариантах осуществления связанным с CFTR нарушением является целиакия. При целиакии, непереносимости пищевого глютена/глиадина, антигенные глиадиновые пептиды запускают ограниченный посредством HLA-DQ2/DQ8 адаптивный Th1 иммунный ответ. CFTR действует, как мембранный рецептор для образованного из глютена/глиадина пептида (P31-43), который ингибирует CFTR в клетках эпителия кишечника, вызывая локальный стрессовый ответ, который способствует иммунопатологии целиакии. В некоторых вариантах осуществления стимулирование функции CFTR активирующими CFTR соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, может ослаблять ингибирование аутофагии и провоспалительные эффекты глиадина и обеспечивать лечение целиакии.

[00198] В некоторых вариантах осуществления связанным с CFTR нарушением является холестатическое заболевание печени.

[00199] В некоторых вариантах осуществления связанным с CFTR нарушением является хронический риносинусит.

[00200] В некоторых вариантах осуществления связанным с CFTR нарушением является печеночная недостаточность.

5.6.2. Связанные с PDE4 нарушения

[00201] Объекты настоящего изобретения включают способы лечения представляющих интерес терапевтических нарушений с использованием соединений и/или композиций, раскрытых в настоящем изобретении. Терапевтические нарушения, связанные с активностью и/или нарушением функции PDE4 называются в настоящем изобретении, как "связанные с PDE4 нарушения". В некоторых вариантах осуществления способы, предлагаемые в настоящем изобретении, могут включать лечение связанных с PDE4 нарушений путем введения соединений и/или композиций, раскрытых в настоящем изобретении (например, соединений-ингибиторов PDE4).

[00202] Ингибиторы PDE4 являются хорошо изученным классом средств, обладающих разнообразной противовоспалительной активностью. Исследование ингибирования фосфодиэстеразы 4 (PDE4) человека в клетках хозяина можно использовать для оценки применимости соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, для ингибирования целевой PDE4. В некоторых вариантах осуществления, как показывает пример 7, введение соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, может привести к значительным изменениям активности PDE4.

[00203] В некоторых вариантах осуществления ингибирующие PDE4 соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, оказывают разные противовоспалительные воздействия, таких как ингибирование выработки TNF-альфа и некоторых других медиаторов. PDE4 является терапевтической мишенью для лечения различных легочных, кожных и тяжелых неврологических заболеваний.

[00204] В некоторых вариантах осуществления способа связанным с PDE4 нарушением является воспалительное заболевание или нарушение. В некоторых вариантах

осуществления воспалительное заболевание или нарушение представляет собой хроническое воспалительное заболевание или нарушение. В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание или нарушение представляет собой острое воспалительное заболевание или нарушение. В некоторых вариантах осуществления способа связанным с PDE4 нарушением является аутоиммунное заболевание.

[00205] В некоторых вариантах осуществления способа связанным с PDE4 нарушением является воспалительное заболевание легких. В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание легких представляет собой хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), астму, фиброз легких или воспалительную болезнь дыхательных путей.

[00206] В некоторых вариантах осуществления способа связанным с PDE4 нарушением является воспалительное заболевание кожи. В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание кожи представляет собой псориаз или псориатическое нарушение, такое как псориатический артрит. В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание кожи представляет собой атопический дерматит.

[00207] В некоторых вариантах осуществления способа связанным с PDE4 нарушением является воспалительная болезнь кишечника (IBD).

[00208] В некоторых вариантах осуществления способа связанным с PDE4 нарушением является ревматоидный артрит.

[00209] В некоторых вариантах осуществления способа связанным с PDE4 нарушением является анкилозирующий спондилит.

[00210] В некоторых вариантах осуществления способа связанным с PDE4 нарушением является неврологическое заболевание, такое как нейровоспаление.

[00211] В некоторых вариантах осуществления способа связанным с PDE4 нарушением является конъюнктивит. В некоторых вариантах осуществления конъюнктивит представляет собой аллергический конъюнктивит или кератоконъюнктивит.

[00212] В некоторых вариантах осуществления связанным с PDE4 нарушением является кератит.

[00213] Соответственно, представляющие интерес связанные с PDE4 нарушения, к которым можно применить лечение способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими, COPD, астма, воспалительная болезнь дыхательных путей, псориаз, псориатическое нарушение, атопический дерматит, воспалительная болезнь кишечника (IBD), ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, нейровоспаление и аллергический конъюнктивит.

5.6.3. Методики введения

[00214] В некоторых вариантах осуществления способ включает пероральное введение предлагаемого соединения или композиции. Вводимую дозу можно вводить перорально или неперорально в зависимости от цели, в количестве, эффективном для предупреждения или лечения рассматриваемого индивидуума или пациента. При

пероральном введении соединение можно вводить так, чтобы на 1 кг массы тела вводилось от 0,01 до 1000 мг, более предпочтительно от 0,1 до 300 мг активного средства и при непероральном введении соединение можно вводить так, чтобы на 1 кг массы тела вводилось от 0,01 до 100 мг, более предпочтительно от 0,1 до 50 мг активного ингредиента. Дозу можно вводить за один раз или с помощью нескольких введений. Вводимую дозу для конкретного индивидуума или пациента следует определять на основании разных относящихся к этому факторов, таких как масса тела, возраст, пол, состояние здоровья, диета, интервалы между введениями, методика введения и тяжести заболевания и специалист может ее соответствующим образом увеличить или уменьшить. Вводимые дозы, указанные выше, никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения. Врач или ветеринар с общей подготовкой в соответствующей области техники может без труда определить и назначить необходимую эффективную дозу фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может, начиная с количества, которое меньше необходимого для обеспечения целевого терапевтического эффекта, постепенно увеличивать дозу соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, в фармацевтические композиции до обеспечения необходимого эффекта.

[00215] Соединения и композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить по отдельности, в комбинации с соединением в соответствии с другим примером настоящего изобретения или путем одновременного, проводимого по отдельности или последовательного совместного введения по меньшей мере с одним другим терапевтическим средством, например, с другими фармацевтически активными ингредиентами, такими как терапевтические средства для лечения болезней глаз, антибиотики, противовоспалительные средства и противомикробные средства.

5.7. Определения

[00216] Если не приведены другие определения, все технические и научные термины, используемые в настоящем изобретении, обладают такими же значениями, которые обычно известны специалисту с общей подготовкой в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

[00217] Следует понимать, что определения, приведенные в настоящем изобретении, не являются взаимоисключающими. Соответственно, некоторые химические фрагменты могут входить в определение более одного термина.

[00218] Символ " " означает ковалентную связь, которая является ординарной или двойной связью.

[00219] Термин " C_x-C_y " при использовании вместе с химическим фрагментом, таким как алкил, алкенил или алкинил, включает группы, которые содержат в цепи от x до y атомов углерода. Например, термин " C_1-C_6 алкил" означает замещенные или незамещенные насыщенные углеводородные группы, включая обладающие линейной цепью алкильные и обладающие разветвленной цепью алкильные группы, которые содержат от 1 до 6 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления термин " (C_x-C_y) алкилен" означает замещенную или незамещенную алкиленовую цепь, содержащую от x до y атомов углерода

в алкиленовой цепи. Например, (C_x-C_y) алкилен можно выбрать из группы, состоящей из следующих: метилен, этилен, пропилен, бутилен, пентилен и гексилен, любой из которых является необязательно замещенным.

[00220] Термин "алкил" означает неразветвленную или разветвленную насыщенную углеводородную цепь. В некоторых вариантах осуществления алкил при использовании в настоящем изобретении содержит от 1 до 20 атомов углерода ((C_1-C_{20}) алкил), от 1 до 10 атомов углерода ((C_1-C_{10}) алкил), от 1 до 8 атомов углерода ((C_1-C_8) алкил), от 1 до 6 атомов углерода ((C_1-C_6) алкил), от 1 до 5 атомов углерода ((C_1-C_5) алкил) или от 1 до 3 атомов углерода ((C_1-C_3) алкил). Примеры включают, но не ограничиваются только ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил. Если указан алкильный остаток, содержащий конкретное количество атомов углерода, могут быть включены все геометрические изомеры, содержащие такое количество атомов углерода. Например, "бутил" может включать н-бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил и "пропил" может включать н-пропил и изопропил. Если в описании специально не указано иное, алкильная цепь необязательно замещена одним или большим количеством заместителей, таких как заместители, описанные в настоящем изобретении.

[00221] Термин "алкоксигруппа" означает неразветвленную или разветвленную алкильную группу, присоединенную к атому кислорода (алкил-О-). В некоторых вариантах осуществления алкоксигруппа при использовании в настоящем изобретении содержит от 1 до 20 атомов углерода ((C_1-C_{20}) алкоксигруппа), от 1 до 10 атомов углерода ((C_1-C_{10}) алкоксигруппа), от 1 до 8 атомов углерода ((C_1-C_8) алкоксигруппа), от 1 до 6 атомов углерода ((C_1-C_6) алкоксигруппа), от 1 до 5 атомов углерода ((C_1-C_5) алкоксигруппа) или от 1 до 3 атомов углерода ((C_1-C_3) алкоксимная группа). Примеры включают, но не ограничиваются только ими, метоксигруппу, этоксигруппу, н-пропоксигруппу и бутоксигруппу. Если указан алкоксильный остаток, содержащий конкретное количество атомов углерода, могут быть включены все геометрические изомеры, содержащие такое количество атомов углерода, такие как изопропоксигруппа, изобутоксигруппа и трет-бутоксигруппа. Если в описании специально не указано иное, алкоксильная цепь необязательно замещена одним или большим количеством заместителей, таких как заместители, описанные в настоящем изобретении.

[00222] Термин "алкилен" означает линейную двухвалентную углеводородную цепь, связывающую остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящую только из углерода и водорода, не содержащую кратных связей и предпочтительно содержащую от 1 до 20 атомов углерода ((C_1-C_{20}) алкилен), от 1 до 10 атомов углерода ((C_1-C_{10}) алкилен), от 1 до 6 атомов углерода ((C_1-C_6) алкилен) или от 1 до 5 атомов углерода ((C_1-C_5) алкилен). Примеры включают, но не ограничиваются только ими, метилен, этилен, пропилен, бутилен и т. п. Алкиленовая цепь присоединена к остальной части молекулы через ординарную связь и к радикальной группе через ординарную связь. Положения присоединения алкиленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе находятся на

концевых атомах углерода соответственно. Если в описании специально не указано иное, алкиленовая цепь необязательно замещена одним или большим количеством заместителей, таких как заместители, описанные в настоящем изобретении. Примеры включают метилен (-CH₂-), этилен (-CH₂CH₂-), пропилен (-CH₂CH₂CH₂-), 2-метилпропилен (-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-), гексилен (-CH₂)₆- и т. п.

[00223] Термин "алкенил" означает алифатическую углеводородную группу, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, включая обладающие линейной цепью, обладающие разветвленной цепью и циклические алкенильные группы. В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа содержит 2-10 атомов углерода ((C₂-C₁₀) алкенил). В другом варианте осуществления алкенильная группа содержит 2-4 атомов углерода в цепи ((C₂-C₄) алкенил). Типичные алкенильные группы включают, но не ограничиваются только ими, этенил, пропенил, н-бутенил, изобутенил, 3-метилбут-2-енил, н-пентенил, гептенил, октенил, циклогексилбутенил и деценил. Алкилалкенил представляет собой алкильную группу, определенную в настоящем изобретении, связанную с алкенильной группой, определенной в настоящем изобретении. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной по доступным атомам углерода одной или большим количеством групп, определенных выше в настоящем изобретении для алкила.

[00224] Термин "алкинил" означает линейные или разветвленные одновалентные гидрокарбильные группы, содержащие от 2 до 6 атомов углерода и предпочтительно от 2 до 3 атомов углерода и содержащие по меньшей мере 1 и предпочтительно от 1 до 2 тройных связей (C≡C-). Примеры таких алкинильных групп включают, но не ограничиваются только ими, ацетиленил (C≡CH) и пропаргил (CH₂C≡CH).

[00225] Термин "арил" означает моноциклическую или полициклическую группу, содержащую по меньшей мере одно углеводородное ароматическое кольцо, где все кольцевые атомы по меньшей мере одного углеводородного ароматического кольца являются атомами углерода. Арил может включать группы с одним ароматическим кольцом (например, фенил) и несколькими конденсированными ароматическими кольцами (например, нафтил, антрил). Арил может дополнительно включать группы с одним или большим количеством ароматических углеводородных колец, сконденсированных с одним или большим количеством неароматических углеводородных колец (например, флуоренил; 2,3-дигидро-1H-инден; 1,2,3,4-тетрагидронафталин). В некоторых вариантах осуществления арил включает группы с ароматическим углеводородным кольцом, сконденсированным с неароматическим кольцом, где неароматическое кольцо содержит по меньшей мере один кольцевой гетероатом, независимо выбранный из группы, состоящей из следующих: N, O и S. Например, в некоторых вариантах осуществления арил включает группы с фенильным кольцом, сконденсированным с неароматическим кольцом, где неароматическое кольцо содержит по меньшей мере один кольцевой гетероатом, независимо выбранный из группы, состоящей из следующих: N, O и S (например, хроман; тиохроман; 2,3-дигидробензофуран; индолин). В некоторых вариантах осуществления арил

при использовании в настоящем изобретении содержит от 6 до 14 атомов углерода ((C₆-C₁₄)арил) или от 6 до 10 атомов углерода ((C₆-C₁₀)арил). Если арил включает конденсированные кольца, арил может быть связан с одним или большим количеством заместителей или фрагментов формул, описанных в настоящем изобретении, через любой атом конденсированного кольца, для которого это допустимо валентностью.

[00226] Термин "циклоалкил" означает моноциклический или полициклический насыщенный углеводород. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил содержит от 3 до 20 атомов углерода ((C₃-C₂₀)циклоалкил), от 3 до 8 атомов углерода ((C₃-C₈)циклоалкил), от 3 до 6 атомов углерода ((C₃-C₆)циклоалкил) или от 3 до 5 атомов углерода ((C₃-C₅)циклоалкил). В некоторых вариантах осуществления циклоалкил содержит от 3 до 8 атомов углерода, включает одно или несколько циклических колец, включая конденсированные, мостиковые и спироциклические системы. Примеры подходящих циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются только ими, адамантил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклооктил, октагидропенталенил, октагидро-1H-инден, декагидронафталин, кубан, бицикло[3.1.0]гексан и бицикло[1.1.1]пентан и т. п.

[00227] Термин "карбоцикл" означает насыщенную, ненасыщенную или ароматическую кольцевую систему, в которой каждый атом кольцевой системы является атомом углерода. Карбоцикл включает 3- - 10-членные моноциклические кольца, 6- - 12-членные бициклические кольца и 6- - 12-членные мостиковые кольца. Каждое кольцо бициклического карбоцикла можно выбрать из группы, состоящей из следующих: насыщенные, ненасыщенные и ароматические кольца. В типичном варианте осуществления ароматическое кольцо, например, фенил, может быть сконденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, таким как, циклогексан, циклопентан или циклогексен. Бициклический карбоцикл включает любую комбинацию насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, если это позволяет валентность. Бициклический карбоцикл включает любую комбинацию размеров колец, такую как 4-5 конденсированные кольцевые системы, 5-5 конденсированные кольцевые системы, 5-6 конденсированные кольцевые системы, 6-6 конденсированные кольцевые системы, 5-7 конденсированные кольцевые системы, 6-7 конденсированные кольцевые системы, 5-8 конденсированные кольцевые системы и 6-8 конденсированные кольцевые системы. Типичные карбоциклы включают циклопентил, циклогексил, циклогексенил, адамантил, фенил, инданил и нафтил.

[00228] Термин "галогеналкил" означает моногалогеналкильную или полигалогеналкильную группу, которая может быть дополнительно замещенной или незамещенной.

[00229] Термин "гетероцикл" означает насыщенное, ненасыщенное или ароматическое кольцо, содержащее один или большее количество гетероатомов. Типичные гетероатомы включают атомы N, O, Si, P, B и S. Гетероциклы включают 3- - 10-членные моноциклические кольца, 6- - 12-членные бициклические кольца и 6- - 12-членные мостиковые кольца. Бициклический гетероцикл включает любую комбинацию

насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, если это позволяет валентность. В типичном варианте осуществления ароматическое кольцо, например, пиридил, может быть сконденсирован с насыщенным или ненасыщенным кольцом, таким как, циклогексан, циклопентан, морфолин, пиперидин или циклогексен. Бициклический гетероцикл включает любую комбинацию размеров колец, такую как 4-5 конденсированные кольцевые системы, 5-5 конденсированные кольцевые системы, 5-6 конденсированные кольцевые системы, 6-6 конденсированные кольцевые системы, 5-7 конденсированные кольцевые системы, 6-7 конденсированные кольцевые системы, 5-8 конденсированные кольцевые системы и 6-8 конденсированные кольцевые системы.

[00230] Термин "гетероарил" означает ароматическую группу, содержащую от 4 до 10 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов в кольце(кольцах) (например, кислород, азот и/или серу). Такие гетероарильные группы могут содержать одно кольцо (т. е. пиридинил или фурил) или несколько конденсированных колец (т. е. индолизинил или бензотиенил), где конденсированные кольца могут быть или не быть ароматическими и/или содержать гетероатом при условии, что присоединение происходит через атом ароматической гетероарильной группы. В одном варианте осуществления кольцевой атом(ы) азота и/или серы гетероарильной группы необязательно окислен и образуется N-оксидные (N→O), сульфинильный или сульфонильный фрагменты. Примеры моноциклического гетероарила включают пирозолил, пирролил, тиазолил, оксазолил, тиофенил, фуранил, имидазолил, изоксазолил, триазолил, тиадиазолил, тетразолил, оксадиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, тиазолил и аналогичные группы, но не ограничиваются указанными выше. Примеры бициклического гетероарила включают индолил, бензотиофенил, бензофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазол, бензотриазолил, хиолинил, изохиолинил, пуринил, фуропиридинил, оксохромен, диоксоизоиндолин, пиразолопиридинил, пиразоло-[1, 5-a]-пиридинил и анагичные группы, но не ограничиваются указанными выше. Предпочтительные гетероарила включают 5- или 6-членные гетероарила, такие как пиридинил, пирролил, индолил, тиофенил и фуранил.

[00231] Термин "гетероалкил" означает алкильный заместитель, в котором один или большее количество атомов углерода и любые присоединенные атомы водорода независимо заменены одинаковыми или разными гетероатомными группами. Например, 1, 2 или 3 атома углерода могут быть независимо заменены одинаковыми или разными гетероатомными заместителями.

[00232] Термин "гетероциклоалкил" означает замещенный или незамещенный моноциклический алкил, содержащий один или большее количество гетероатомов (например, В, N, O, S, P(=O), Si или Р). Примеры включают пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, пирролидинил, тиоморфолинил, имидазолидинил, тетрагидрофурфурил и аналогичные группы, но не ограничиваются указанными выше.

[00233] Термин "замещенный" означает фрагменты, содержащие заместители, заменяющие водород у одного или большего количества атомов углерода или допускающих

замещение, например, NH или NH₂. Следует понимать, что "замещение" или "замещенный с помощью" включает явное допущение о том, что такое замещение соответствует допустимой валентности незамещенного атома и заместителя и что замещение дает стабильное соединение. Например, стабильные соединения включают, но не ограничиваются только ими, соединения, которые самопроизвольно не подвергаются превращению, такому как перегруппировка, циклизация, удаление и т. п. В некоторых вариантах осуществления замещенный означает фрагменты, содержащие заместители, заменяющие два атома водорода у одного атома углерода, например, замещение двух атомов водорода у одного атома углерода оксогруппой, иминогруппой или тиооксогруппой. Термин "замещенный" включает все допустимые заместители органических соединений. В широком смысле допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Для подходящих органических соединений допустимых заместителей может быть один или большее количество и они могут быть одинаковыми или разными.

[00234] Специалисты в данной области техники должны понимать, что заместители сами могут быть замещенными, если это целесообразно. Если они специально не указаны, как "незамещенные", указание на химические фрагменты в настоящем изобретении включает указание на замещенные варианты. Например, указание на "гетероарильную" группу или фрагмент явно включает замещенные и незамещенные варианты, если не указано иное.

[00235] При указании на особенности соединения выражение "необязательно замещенный" можно использовать взаимозаменяемым образом с выражением "незамещенный или замещенный" и означает, что не являющийся водородом заместитель может находиться или может не находиться у данного атома или группы и, таким образом, описание включает структуры, в которых содержится не являющийся водородом заместитель, и структуры, в которых не содержится не являющийся водородом заместитель. Например, "необязательно замещенный алкил" включает "алкил" и "замещенный алкил", определенные в настоящем изобретении. Специалисты в данной области техники применительно к любой группе, содержащей один или большее количество заместителей, должны понимать что такие группы не включают какое-либо замещение или схемы замещения, которые стерически невозможны, синтетически недоступны и/или по своей природе нестабильны.

[00236] В некоторых вариантах осуществления заместители могут включать любые заместители, описанные в настоящем изобретении, например: галоген, гидроксигруппу, оксогруппу (=O), тиооксогруппу (=S), цианогруппу (-CN), нитрогруппу (-NO₂), иминогруппу (=N-H), оксимную группу (=N-OH), гидразино (=N-NH₂), -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^bN(R^a)S(O)_tR^a (где t равно 1 или 2), -R^b-S(O)_tR^a (где t равно 1 или 2), -R^b-S(O)_tOR^a (где t равно 1 или 2) и -R^b-S(O)_tN(R^a)₂

(где t равно 1 или 2). В другом типичном варианте осуществления заместители включают алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил и гетероарилалкил, любой из которых может необязательно быть замещен следующими: алкил, алкенил, алкинил, галоген, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, оксогруппа, тиооксогруппа, цианогруппа, нитрогруппа, иминогруппа, оксимную группу, гидразин, $-R^bOR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно 1 или 2); и где каждый R^a , R^b и R^c независимо выбран из группы, состоящей из следующих: водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, арилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил и гетероарилалкил; и где каждый R^a , R^b и R^c , если это доускает валентность, может необязательно быть замещен следующими: алкил, алкенил, алкинил, галоген, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, оксогруппа, тиооксогруппа, цианогруппа, нитрогруппа, иминогруппа, оксимная группа, гидразин, $-R^bOR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно 1 или 2).

[00237] Термин "изомер" означает два или большее количество соединений, содержащих одинаковое количество и типы атомов, групп или компонентов, но обладающих разными структурами и связностью атомов.

[00238] Термин "таутомер" означает два или большее количество структурных изомеров, которые легко переходят из одной изомерной формы в другую и которые находятся в равновесии.

[00239] "Стереизомер" означает соединение образованное из одних и тех же атомов, связанных одинаковыми связями, но обладающее разными трехмерными структурами, которые не взаимозаменяемы. Настоящее изобретение включает разные стереоизомеры и их смеси и включает "энантиомеры", которые представляют собой два стереоизомера, молекулы которых не являются налагающимися друг на друга зеркальными изображениями.

[00240] Отдельные энантиомеры и диастереоизомеры соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, можно получить синтетически из имеющихся в продаже исходных веществ, которые содержат асимметрические или стереогенные центры, или получить путем образования рацемических смесей с последующим разделением по методикам, хорошо известным специалистам с общей подготовкой в данной области техники. Примерами этих методик являются (1) присоединение смеси энантиомеров к хиральному вспомогательному веществу, разделение полученной смеси диастереоизомеров с помощью перекристаллизации или хроматографии и отделение оптически чистого продукта от вспомогательного вещества, (2) образование соли с использованием оптически активного

разделяющего агента, (3) прямое разделение смеси оптических энантиомеров на хиральных колонках для жидкостной хроматографии или (4) кинетическое разделение с использованием стереоселективных химических или ферментных реагентов. Рацемические смеси также можно разделить на соответствующие энантиомеры по хорошо известным методикам, таким как газовая хроматография на хиральной фазе или кристаллизация соединения из хирального растворителя. Стереоселективный синтез, химическая или ферментная реакция, в которой один реагент образует смесь неодинаковых количеств стереоизомеров при образовании нового стереоцентра или при превращении существующего ранее, хорошо известны в данной области техники. Стереоселективный синтез включает энантио- и диастереоселективные превращения. См., например, Carreira and Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

[00241] Символ=обозначает связь, которая может быть ординарной, двойной или тройной связью, описанной в настоящем изобретении. Заместители у углерод-углеродной двойной связи обозначают, как находящиеся в "Z" или "E" конфигурации, где термины "Z" и "E" используют в соответствии со стандартами IUPAC. Если не указано иное, структуры, изображающие двойные связи, включают "E" и "Z" изомеры.

[00242] Заместители у углерод-углеродной двойной связи альтернативно можно назвать, как "цис" или "транс", где "цис" означает заместители с одной стороны двойной связи и "транс" означает заместители с разных сторон двойной связи. Положение заместителей у карбоциклического кольца также можно обозначить, как "цис" или "транс". Термин "цис" означает заместители с одной стороны от плоскости кольца и термин "транс" означает заместители с разных сторон от плоскости кольца. Смеси соединений, где заместители находятся с одной стороны и с разных сторон от плоскости кольца обозначают, как "цис/транс".

[00243] Термины в единственном числе включают термины в единственном и множественном числе, если в настоящем изобретении не указано иное или из контекста явно не следует иное. Указание диапазонов значений в настоящем изобретении используется для краткого указания на каждое отдельное значение, находящееся в диапазоне, включая верхнюю и нижнюю границы диапазона, если в настоящем изобретении не указано иное, и каждое отдельное значение включено в описание, как если бы оно по отдельности было указано в настоящем изобретении. Все методики, описанные в настоящем изобретении, можно провести в любом подходящем порядке, если в настоящем изобретении не указано иное или из контекста явно не следует иное. Использование любого и всех примеров или типичного выражения (т. е. "такие как") в настоящем изобретении предназначено только для лучено описания вариантов осуществления и не налагает ограничение на объем формулы изобретения, если не указано иное.

[00244] В некоторых вариантах осуществления, в которых термин "примерно" находится перед количественным значением, настоящее изобретение также включает само конкретное количественное значение, если специально не указано иное. При использовании

в настоящем изобретении термин "примерно" означает составляющее $\pm 10\%$ отклонение от номинального значения если не указано или не подразумевается иное. Если содержание компонента или материала в композиции указано в процентах, содержание в процентах является массовым, если не указано иное или из контекста не следует иное.

[00245] Если приведена молекулярная масса и она не является абсолютным значением, например, для полимера, то молекулярная масса является средней молекулярной массой, если не указано иное или из контекста не следует иное.

[00246] Следует понимать, что порядок проведения стадий или порядок выполнения некоторых действий несущественен, если настоящее изобретение остается действующим. Кроме того, две или большее количество стадий или действий можно провести одновременно.

[00247] Тире ("-"), символ, который находится между двумя буквами или символами, означает положение связывания или присоединения. Например, $-\text{NH}_2$ присоединяется через атом азота.

[00248] Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль, которая приемлема для введения субъекту. Следует понимать, что такие соли с противоионами обладают приемлемой безопасностью для млекопитающего при данном режиме введения. Такие соли также можно получить из фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и из фармацевтически приемлемых неорганических или органических кислот и могут содержать органические или неорганические противоионы. Нейтральные формы соединений, описанных в настоящем изобретении, можно превратить в соответствующие солевые формы путем взаимодействия соединения с основанием или кислотой и выделения полученных солей.

[00249] Термины "фармацевтически приемлемый инертный наполнитель", "фармацевтически приемлемый разбавитель", "фармацевтически приемлемый носитель" и "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" используются взаимозаменяемым образом и означают инертный наполнитель, разбавитель, носитель или вспомогательное вещество, которое применимо для получения фармацевтической композиции, которые обычно безопасны, нетоксичны и не являются нежелательными биологически или в другом отношении и включают инертный наполнитель, разбавитель, носитель и вспомогательное вещество, которые являются приемлемыми для ветеринарии и медицины. Выражение "фармацевтически приемлемый инертный наполнитель" включает один или более, чем один такой инертный наполнитель, разбавитель, носитель и/или вспомогательное вещество.

[00250] Термин "фармацевтическая композиция" включает композицию, подходящую для введения субъекту, такому как млекопитающее, предпочтительно человеку. Обычно "фармацевтическая композиция" стерильна и предпочтительно не содержит загрязнения, которые могут вызвать нежелательную реакцию у субъекта (т. е. соединение(я) в фармацевтической композиции являются применимыми в фармацевтике). Фармацевтические композиции можно разработать для введения нуждающимся в нем

субъектам или пациентам множеством разных путей введения, включая пероральный, буккальный, ректальный, парентеральный, внутривенный, внутримышечный, подкожный и т. п.

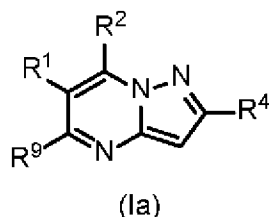
[00251] Термины "индивидуум" и "субъект" используют взаимозаменяемым образом и означают субъекта, которому необходимо лечение заболевания. Точнее, тому, который известен под названием человек или не являющийся человеком примат, мышь, собака, кошка, лошадь, крупный рогатый скот, кролик, крыса или другое млекопитающее.

5.8. Типичные варианты осуществления

[00252] Как описано в настоящем изобретении, текст относится к разным вариантам осуществления соединений, композиций и способов, предлагаемых в настоящем изобретении. Разные описанные варианты осуществления дают множество иллюстративных примеров и их не следует считать описаниями альтернативных систем. Напротив, следует отметить, что описания различных вариантов осуществления, приведенных в настоящем изобретении, могут перекрываться. Варианты осуществления, рассмотренные в настоящем изобретении, являются просто иллюстративными и не ограничивают объем настоящего изобретения.

[00253] Независимо от прилагаемой формулы изобретения объекты настоящего изобретения иллюстрируются следующими параграфами.

[00254] Параграф 1. Соединение формулы (Ia):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер, где:

R^1 выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил и необязательно замещенная (C_1 - C_{10})алкоксигруппа;

R^2 выбран из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C_1 - C_{10}) алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл, и необязательные заместители арила, гетероарила и гетероцикла независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH_2 , NO_2 , OCF_3 , CF_3 , галоген, необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C_1 - C_5)алкил и необязательно замещенная (C_1 - C_5)алкоксигруппа;

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил, необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

R^7 выбран из группы, состоящей из следующих: NR^5R^6 , необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил, необязательно замещенная (C_1 - C_{10})алкоксигруппа, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил и необязательно замещенный гетероциклоалкил;

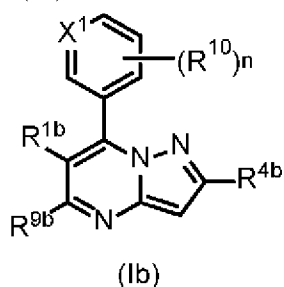
R^8 выбран из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил; и

R^9 выбран из группы, состоящей из следующих: H и галоген.

[00255] Параграф 2. Соединение по параграфу 1, где R^2 означает замещенный арил, содержащий от 1 до 3 заместителей, или замещенный гетероарил, содержащий от 1 до 3 заместителей.

[00256] Параграф 3. Соединение по параграфу 1, где R^2 означает необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил.

[00257] Параграф 4. Соединение по параграфу 3, где соединение описывается формулой (Ib):



где:

X^1 означает CR^{10} или N;

R^{1b} выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил и необязательно замещенная (C_1 - C_{10})алкоксигруппа;



R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил, необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

R^7 выбран из группы, состоящей из следующих: NR^5R^6 , необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил, необязательно замещенная (C_1 - C_{10})алкоксигруппа, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил и необязательно замещенный гетероциклоалкил;

R^8 выбран из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил;

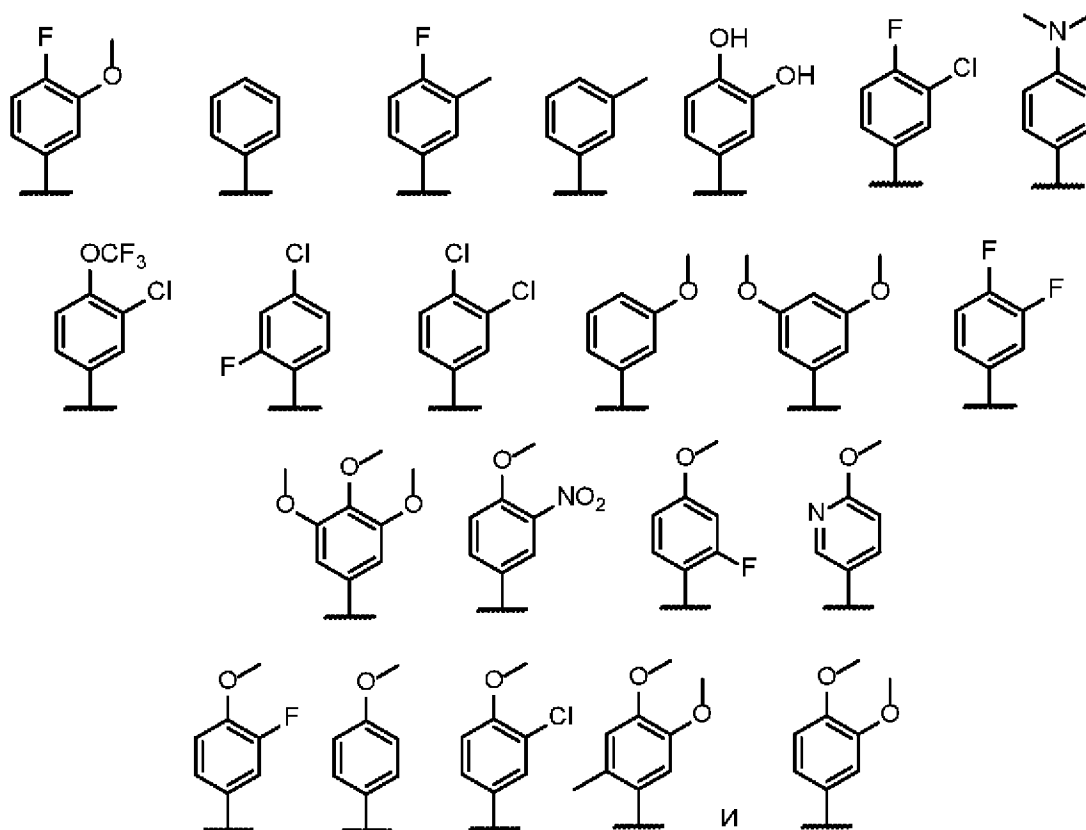
R^{9b} выбран из группы, состоящей из следующих: H и галоген;

каждый R^{10} и $R^{10'}$ независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH_2 , NO_2 , галоген, необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенная (C_1 - C_6)алкоксигруппа и замещенная аминогруппа; и

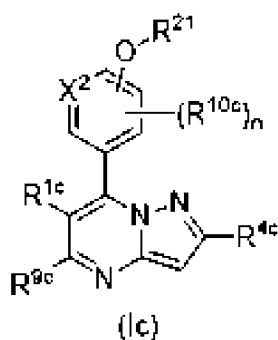
n равно от 0 до 4.

[00258] Параграф 5. Соединение по параграфу 4, где каждый R^{10} и $R^{10'}$ независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H, OH, CH_3 , CF_3 , OCF_3 , OCH_3 , NO_2 , F и Cl, и диметиламин.

[00259] Параграф 6. Соединение по любому из параграфов 3-5, где R^2 выбран из группы, состоящей из следующих:



[00260] Параграф 7. Соединение по параграфу 5 или 6, где соединение описывается формулой (Ic):



где:

X² означает CR^{10c1} или N;

R²¹ выбран из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C₁-C₁₀)алкил; необязательно замещенный ацил; необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

R^{1c} выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный (C₁-C₁₀)алкил и необязательно замещенная (C₁-C₁₀)алкоксигруппа;



R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C_1-C_{10})алкил, необязательно замещенный (C_1-C_{10})алкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл; или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

R^7 выбран из группы, состоящей из следующих: NR^5R^6 , необязательно замещенный (C_1-C_{10})алкил, необязательно замещенная (C_1-C_{10})алкоксигруппа, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил и необязательно замещенный гетероциклоалкил;

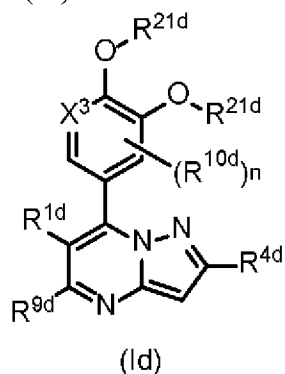
R^8 выбран из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C_1-C_{10})алкил;

R^{9c} выбран из группы, состоящей из следующих: H и галоген;

каждый R^{10c} и $R^{10c'}$ независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH_2 , NO_2 , галоген, необязательно замещенный (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенная (C_1-C_6)алкоксигруппа и замещенная аминогруппа; и

n равно от 0 до 3.

[00261] Параграф 8. Соединение по параграфу 7, где соединение описывается формулой (Id):



где:

X^3 означает $CR^{10d'}$ или N;

каждый R^{21d} независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C_1-C_{10})алкил; необязательно замещенный ацил; необязательно

замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

R^{1d} выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный (C_1-C_{10}) алкил и необязательно замещенная (C_1-C_{10}) алкоксигруппа;

R^{4d} выбран из группы, состоящей из следующих:



;

R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C_1-C_{10}) алкил, необязательно замещенный (C_1-C_{10}) алкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

R^7 выбран из группы, состоящей из следующих: NR^5R^6 , необязательно замещенный (C_1-C_{10}) алкил, необязательно замещенная (C_1-C_{10}) алкоксигруппа, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил и необязательно замещенный гетероциклоалкил;

R^8 выбран из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C_1-C_{10}) алкил;

R^{9d} выбран из группы, состоящей из следующих: H и галоген;

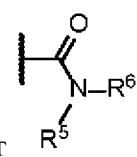
каждый R^{10d} и $R^{10d'}$ независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH_2 , NO_2 , галоген, необязательно замещенный (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенная (C_1-C_6) алкоксигруппа и замещенная аминогруппа; и

n равно от 0 до 2.

[00262] Параграф 9. Соединение по параграфу 7 или 8, где R^{21} или R^{21d} означает метил.

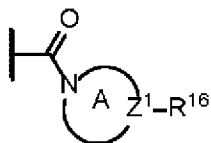
[00263] Параграф 10. Соединение по любому из параграфов 1-9, где любой из R^4-R^{4d}

означает



[00264] Параграф 11. Соединение по параграфу 10, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют необязательно замещенный моноциклический или бициклический (C_4 - C_{10})гетероцикл.

[00265] Параграф 12. Соединение по параграфу 10 или 11, где R^4 означает



где:

кольцо А представляет собой необязательно замещенный моноциклический или бициклический (C_4 - C_{10})гетероцикл;

Z^1 означает CR^{14} или N, где R^{14} выбран из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH_2 , CN, CF_3 , OCF_3 , CH_2NH_2 , галоген, необязательно замещенный (C_1 - C_5)алкил, необязательно замещенная (C_1 - C_5)алкоксигруппа, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный карбоцикл и необязательно замещенный гетероцикл; и

R^{16} выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, $-OR^{22a}$, $-C(O)R^{22b}$, $-CO_2R^{22c}$ и $-C(O)NR^{50}R^{60}$, $-NR^{50}R^{60}$, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный (C_1 - C_5)алкил и необязательно замещенная (C_1 - C_5)алкоксигруппа;

R^{22a} , R^{22b} и R^{22c} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C_1 - C_{10}) алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл; и

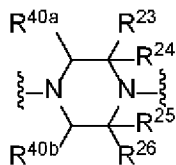
R^{50} и R^{60} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил, необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

или R^{50} и R^{60} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют необязательно замещенный гетероцикл, или необязательно замещенный гетероарил.

[00266] Параграф 13. Соединение по параграфу 12, где, если кольцо А представляет собой пиперидин, то R^{16} означает по меньшей мере одну циклическую группу, выбранную из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный гетероцикл.

[00267] Параграф 14. Соединение по параграфу 12, где кольцо А представляет собой необязательно замещенный пиперазин, пирролидин или азетидин.

[00268] Параграф 15. Соединение по параграфу 14, где кольцо А представляет собой:



где:

R²³-R²⁶ все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, галоген, OH, NO₂, OCF₃, CF₃, необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенная (C₁-C₆)алкоксигруппа, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл; или

один или оба из R²³-R²⁴ и R²⁵-R²⁶ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют необязательно замещенный карбоцикл или необязательно замещенный гетероцикл; и

R^{40a} и R^{40b} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, галоген, OH, NO₂, OCF₃, CF₃, необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенная (C₁-C₆)алкоксигруппа, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл.

[00269] Параграф 16. Соединение по параграфу 15, где:

R²³ выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный циклоалкил; и

R²⁴-R²⁶, R^{40a} и R^{40b} все означают H.

[00270] Параграф 17. Соединение по параграфу 15, где:

два из R²³, R²⁵ и R^{40b} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный циклоалкил;

третий из R²³, R²⁵ и R^{40b} означает H; и

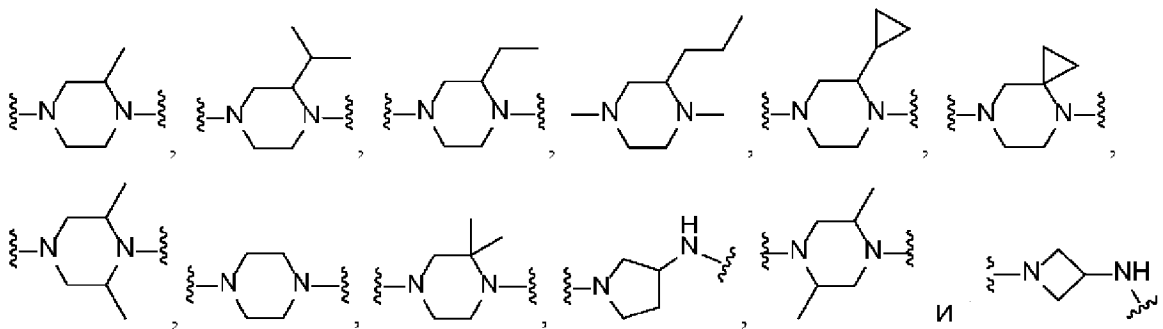
R²⁴, R²⁶ и R^{40a} все означают H.

[00271] Параграф 18. Соединение по параграфу 15, где:

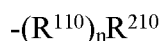
R²³ и R²⁴ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют карбоцикл или R²³ и R²⁴ все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил и необязательно замещенный циклоалкил; и

R²⁵-R²⁶, R^{40a} и R^{40b} все означают H.

[00272] Параграф 19. Соединение по любому из параграфов 14-18, где кольцо А выбрано из группы, состоящей из следующих:

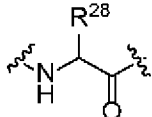


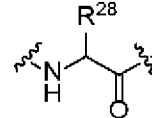
[00273] Параграф 20. Соединение по любому из параграфов 12-19, где R^{16} означает:



где:

каждый R^{110} независимо выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно

замещенный (C_1-C_6) алкил, , $-C(O)(R^{110a})_n^1$, $-C(O)O(R^{110b})_n^2$, $-S(O)(R^{110c})_n^3$, $-SO_2(R^{110d})_n^4$ и $-C(O)NR^{27}(R^{110e})_n^5$; где $R^{110a}-R^{110e}$ все независимо означают необязательно

замещенный (C_1-C_6) алкил, ; $R^{27}-R^{28}$ все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C_1-C_6) алкил; и $n-n^5$ все независимо равны от 0 до 3; и

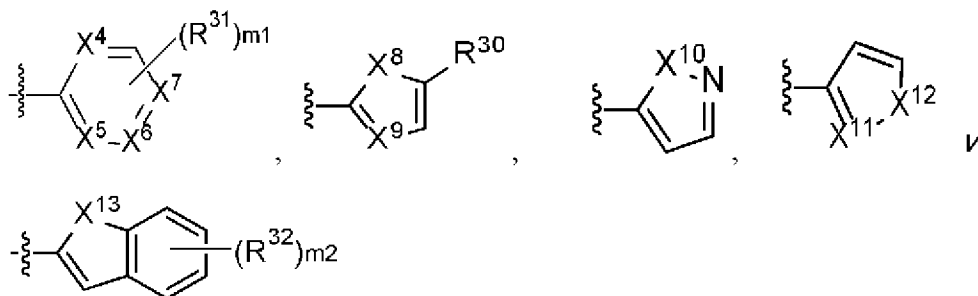
R^{210} выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный карбоцикл и необязательно замещенный гетероцикл.

[00274] Параграф 21. Соединение по параграфу 20, где:

R^{110} выбран из группы, состоящей из следующих: $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NH-$, $-S(O)-$ и $-SO_2-$; и

R^{210} выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный арил и необязательно замещенный гетероарил.

[00275] Параграф 22. Соединение по параграфу 20 или 21, где R^{210} выбран из группы, состоящей из следующих:



где:

X^4-X^7 , X^9 и X^{11} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: CH ,

CR³¹, S, O и N;

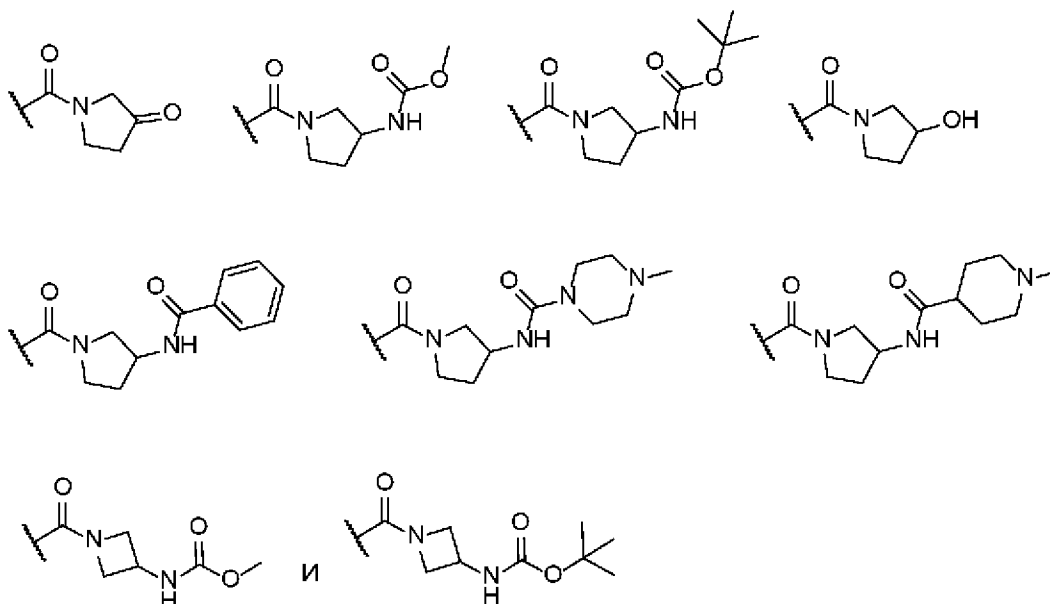
X⁸, X¹⁰, X¹² и X¹³ все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: S, O и NR²⁹;

R²⁹ выбран из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил;

R³⁰-R³² все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, галоген, OH, NO₂, OCF₃, CF₃, необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенная (C₁-C₆)алкоксигруппа, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл; и

m¹-m² все независимо равны от 0 до 5.

[00276] Параграф 23. Соединение по параграфу 12, где любой из R⁴-R^{4d} выбран из группы, состоящей из следующих:



[00277] Параграф 24. Соединение по параграфу 12, где любой из R⁴-R^{4d} выбран из группы, состоящей из следующих:

Z выбран из группы, состоящей из следующих: O, S, CHR¹¹ и NR¹²;

n равно от 0 до 4;

R¹¹ выбран из группы, состоящей из следующих: H, NH₂, CN, CH₂NH₂, NO₂, галоген, OR^{2a}, C(O)R^{2b}, CO₂R^{2c}, C(O)NR^{5R6}, необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил и необязательно замещенная (C₁-C₅)алкоксигруппа и необязательно замещенный гетероцикл;

R¹² выбран из группы, состоящей из следующих: H, NH₂, галоген, C(O)R^{2d}, CO₂R^{2e}, C(O)NR^{5R6} и необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил;



выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный (C₁-C₆)алкилциклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический (C₄-C₁₀)карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический (C₄-C₁₀)гетероцикл;

R¹³ выбран из группы, состоящей из следующих: H, NH₂, CN, CH₂NH₂, NO₂, галоген, OR^{2f}, C(O)R^{2g}, CO₂R^{2h}, C(O)NR^{5R6}, NR^{5R6}, NHC(O)R², необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил и необязательно замещенная (C₁-C₅)алкоксигруппа и необязательно замещенный гетероцикл;

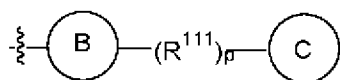
R¹⁴ выбран из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH₂, CN, CF₃, OCF₃, CH₂NH₂, галоген, CO₂R², C(O)NR^{5R6}, необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил, необязательно замещенная (C₁-C₅)алкоксигруппа, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный карбоцикл и необязательно замещенный гетероцикл;

R¹⁵ выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, NHC(O)R²ⁱ, OR^{2j}, C(O)R^{2k}, OC(O)R^{2l}, CO₂R^{2m}, C(O)NR^{5R6}, NR^{5R6} необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил, необязательно замещенная (C₁-C₅)алкоксигруппа, необязательно замещенный циклоалкил и необязательно замещенный гетероцикл;

R²⁰ выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил, необязательно замещенная (C₁-C₅)алкоксигруппа, необязательно замещенный карбоцикл и необязательно замещенный гетероцикл; и

R^{2a}-R^{2m} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C₁-C₁₀) алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл, и необязательные заместители алкила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероцикла независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH₂, NO₂, OCF₃, CF₃, галоген, гетероцикл, гетероарил, необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил и необязательно замещенная (C₁-C₅)алкоксигруппа.

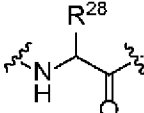
[00279] Параграф 26. Соединение по параграфу 25, где R⁶ выбран из группы, состоящей из следующих:

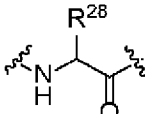


где:

кольцо В и кольцо С все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный карбоцикл и необязательно замещенный гетероцикл;

каждый R^{111} независимо выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно

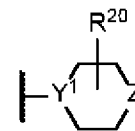
замещенный (C_1-C_6) алкил, , $-C(O)(R^{111a})_p^1$, $-C(O)O(R^{111b})_p^2$, $-S(O)(R^{111c})_p^3$, $-SO_2(R^{111d})_p^4$ и $-C(O)NR^{27}(R^{111e})_p^5$; где $R^{111a}-R^{111e}$ все независимо означают необязательно

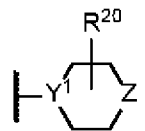
замещенный (C_1-C_6) алкил,  ;

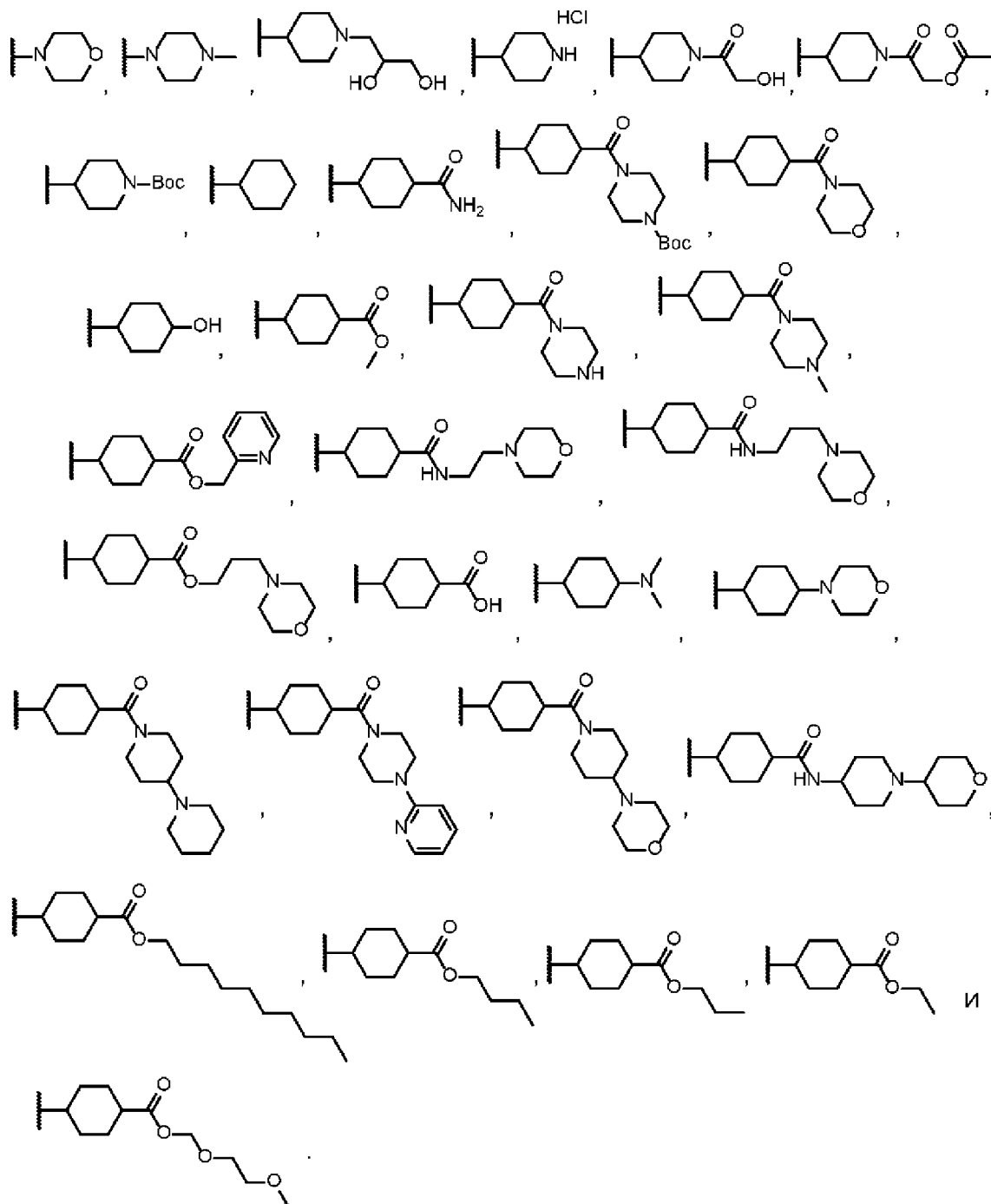
$R^{27}-R^{28}$ все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C_1-C_6) алкил; и

$p-p^5$ все независимо равны от 0 до 3.

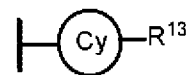
[00280] Параграф 27. Соединение по параграфу 26, где одно или оба из кольца В и кольца С представляют собой необязательно замещенный пиперазин.



[00281] Параграф 28. Соединение по параграфу 26, где R^6 означает  и выбран из группы, состоящей из следующих:

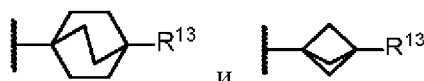


[00282] Параграф 29. Соединение по параграфу 25, где R₆ означает



и

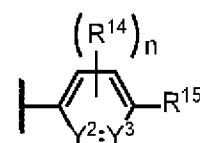
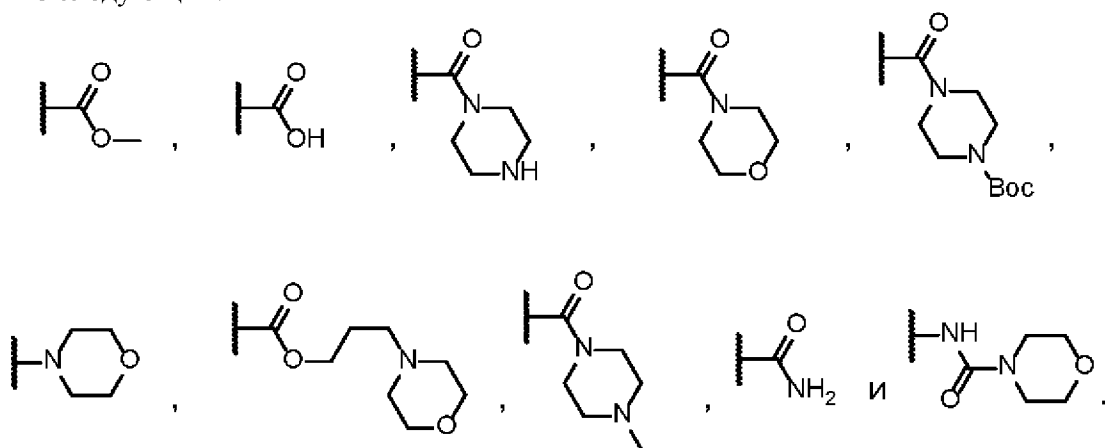
выбран из группы, состоящей из следующих:



, и

[00283] Параграф 30. Соединение по параграфу 29, где R¹³ означает -C(O)OR^{41a}, -NHC(O)R^{41b}, -C(O)NHR^{41c}, C(O)R^{41d}, C(O)NH₂, гетероцикл (например, морфолин), где R^{41a}-R^{41d} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный гетероцикл (например, морфолин, пиперидин, морфолин-3-он) и необязательно замещенный (C₁-C₆)алкилгетероцикл.

[00284] Параграф 31. Соединение по параграфу 29 или 30, где R^{13} выбран из группы, состоящей из следующих:



[00285] Параграф 32. Соединение по параграфу 25, где R^6 означает

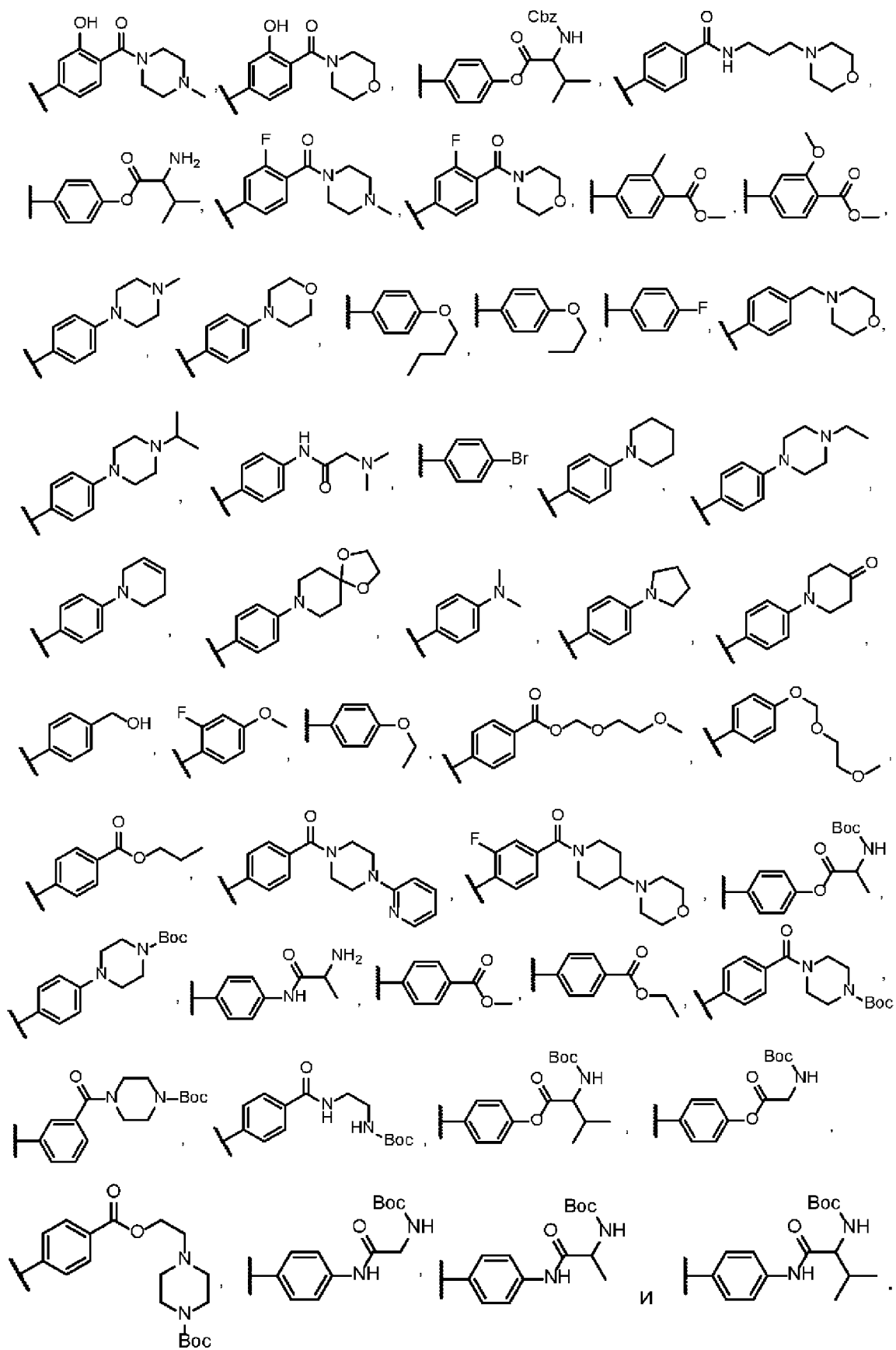
[00286] Параграф 33. Соединение по параграфу 32, где Y^2 и Y^3 все означают CR^{14} .

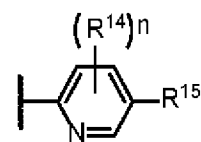
[00287] Параграф 34. Соединение по параграфу 32 или 33, где:

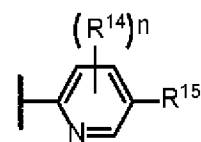
каждый R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH_2 , CN, CF_3 , OCF_3 , CH_2NH_2 , галоген, $-C(O)R^{42f}$, $-OC(O)R^{42g}$, необязательно замещенный (C_1 - C_5)алкил и необязательно замещенная (C_1 - C_5)алкоксигруппа; и

R^{15} выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, $-OC(O)R^{42a}$, $-C(O)R^{42b}$, $-C(O)NHR^{42c}$, R^{42d} или $-OR^{42e}$, где R^{42a} - R^{42g} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: -OH, необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенная (C_1 - C_{10})алкоксигруппа, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный -O- (C_1 - C_6)алкилгетероцикл и аминокислота.

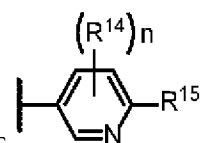
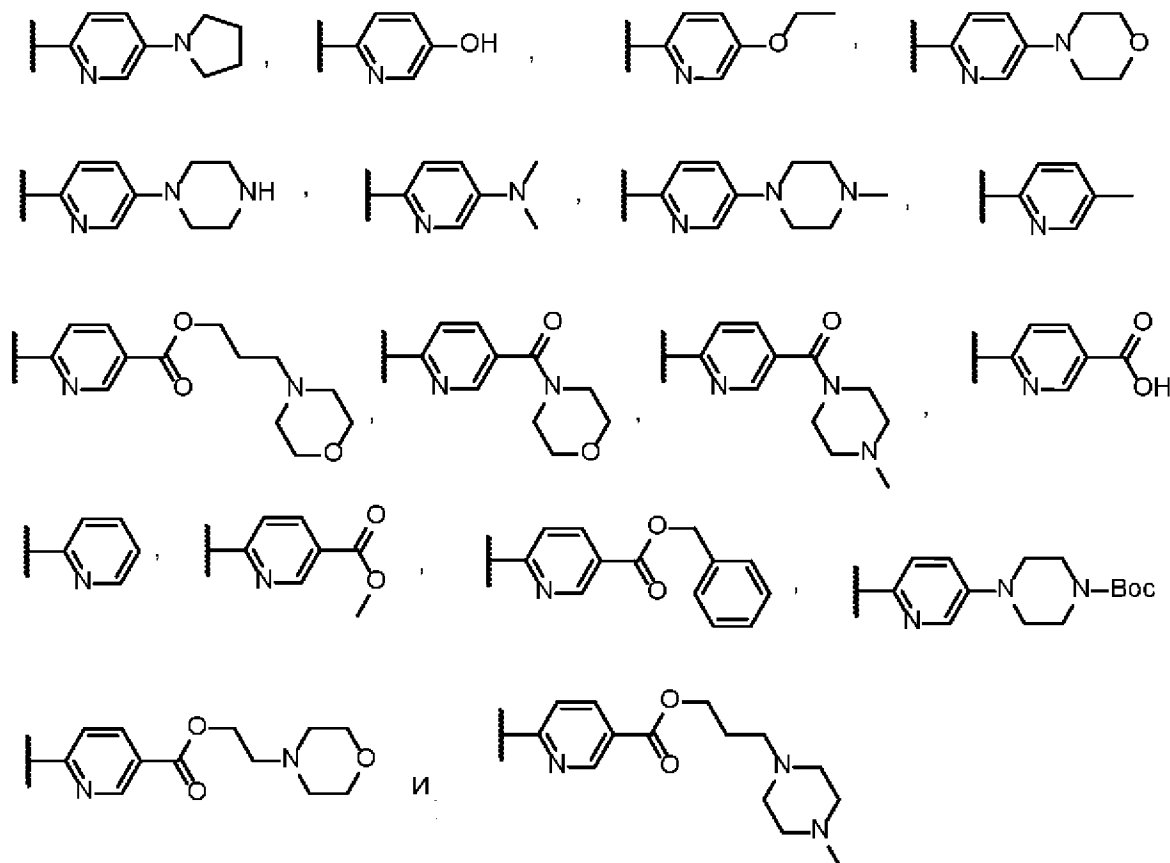
[00288] Параграф 35. Соединение по любому из параграфов 32-34, где R^6 выбран из группы, состоящей из следующих:

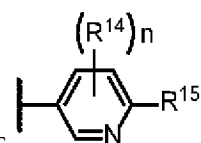




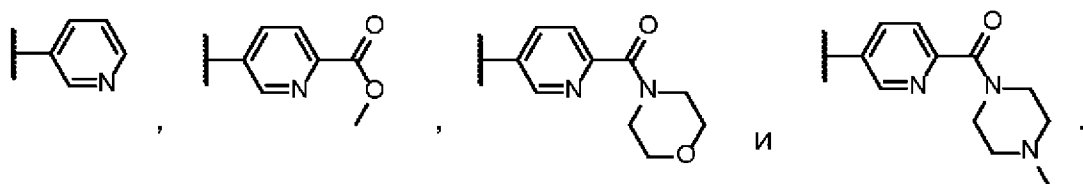
[00289] Параграф 36. Соединение по параграфу 25, где R^6 означает  и n равно от 0 до 3.

[00290] Параграф 37. Соединение по параграфу 36, где R^6 выбран из группы, состоящей из следующих:

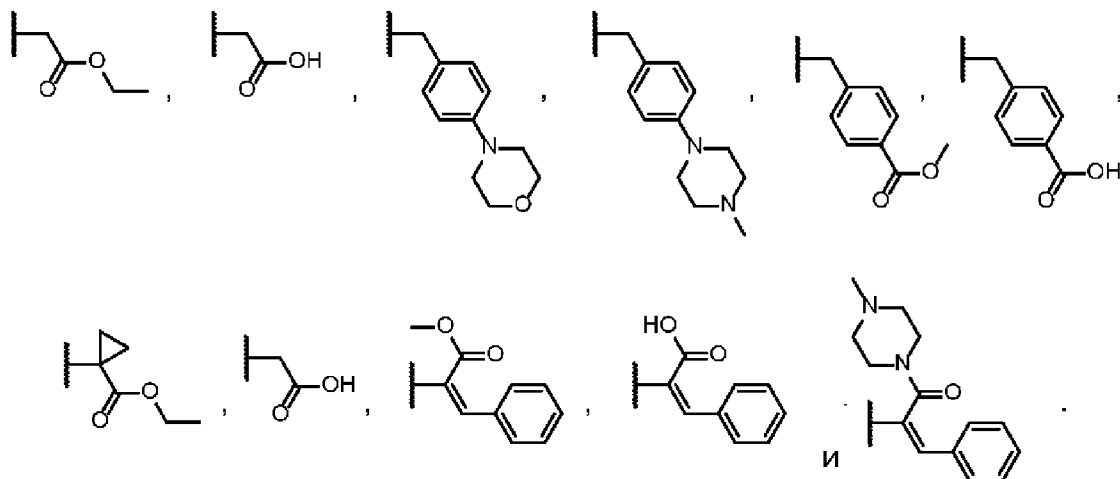


[00291] Параграф 38. Соединение по параграфу 25, где R^6 означает  ; и n равно от 0 до 3.

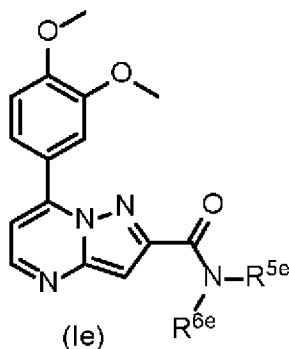
[00292] Параграф 39. Соединение по параграфу 38, где R^6 выбран из группы, состоящей из следующих:



[00293] Параграф 40. Соединение по любому из параграфов 1-10, где R^5 означает H или Me и R^6 выбран из группы, состоящей из следующих:



[00294] Параграф 41. Соединение по любому из параграфов 1-40, где соединение описывается формулой (Ie):

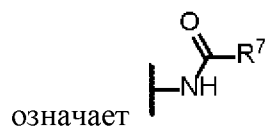


где:

R^{5e} и R^{6e} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил, необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

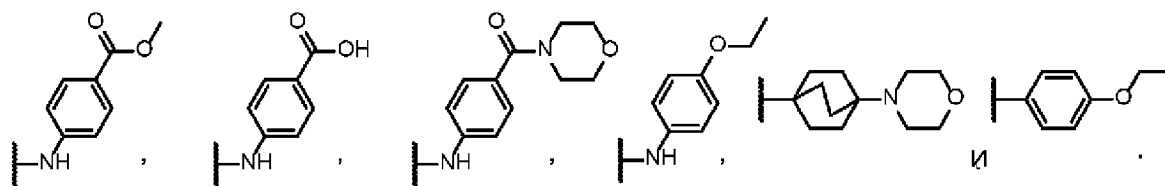
или R^{5e} и R^{6e} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл.

[00295] Параграф 42. Соединение по любому из параграфов 1-9, где любой из R^4 - R^{4d}



[00296] Параграф 43. Соединение по параграфу 42, где R^7 выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенная N-анилиновая группа, необязательно замещенный фенил и необязательно замещенный бициклический карбоцикл.

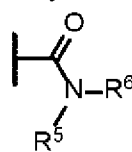
[00297] Параграф 44. Соединение по параграфу 42, где R^7 выбран из группы, состоящей из следующих:



[00298] Параграф 45. Соединение по любому из параграфов 1-44, где соединением является приведенное в таблице 1.

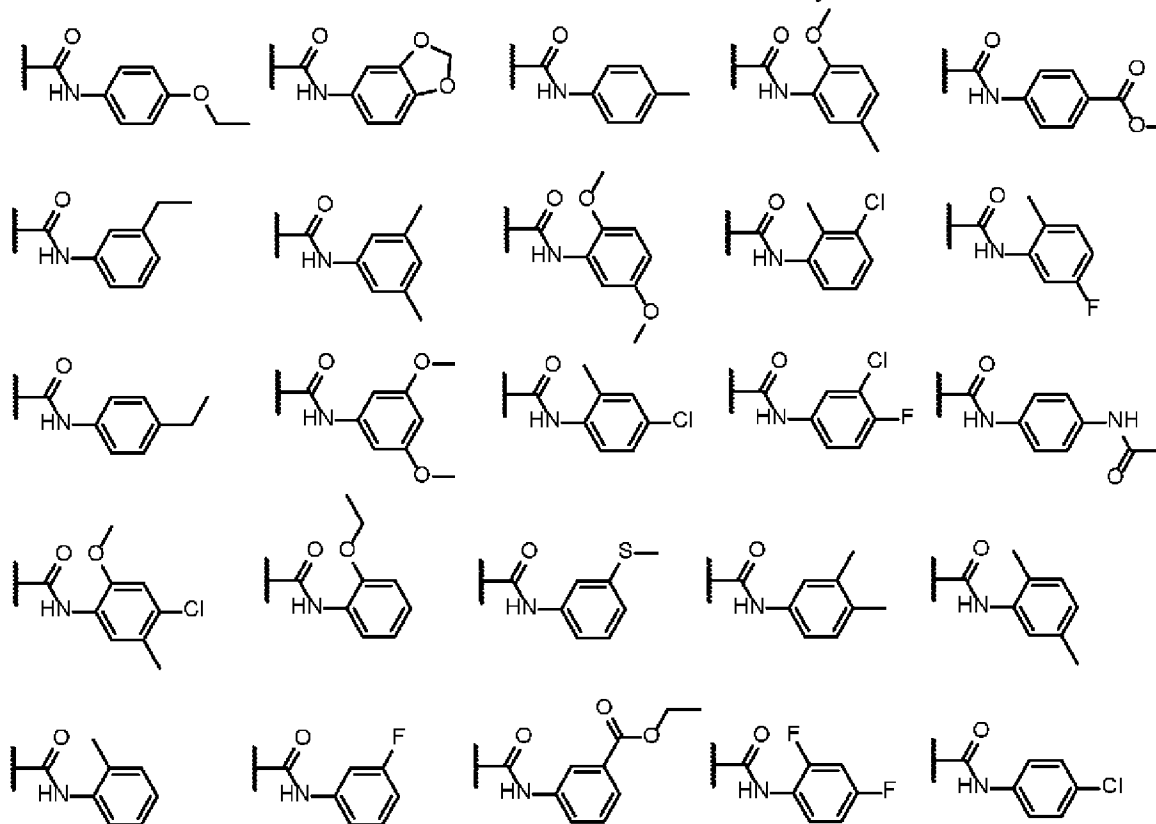
[00299] Параграф 46. Соединение по любому из параграфов 1-44, где соединением не является соединение приведенное в таблице 2.

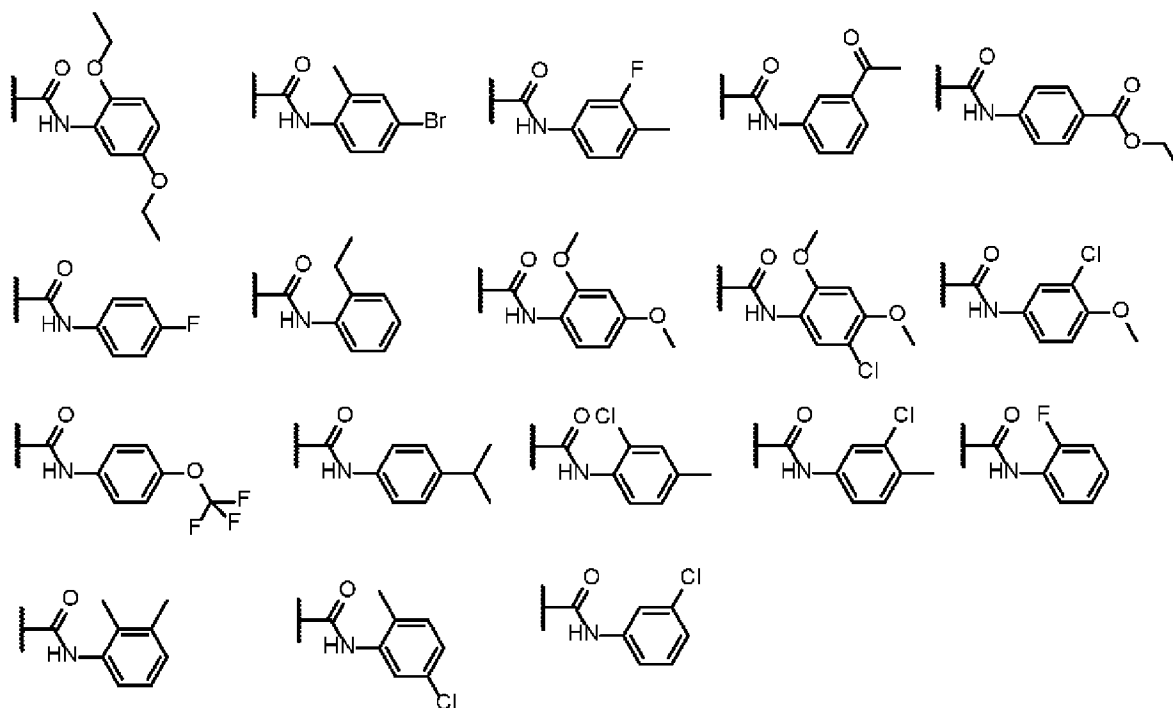
[00300] Параграф 47. Соединение по любому из параграфов 1-46, где:



если R^1 и R^9 означают H, R^4 означает R^5 , R^5 означает H и R^6 означает необязательно замещенный арил; то R^2 не означает 4-фторфенил, п-толуол, 3,5-дихлорфенил или фенил; или

если R^1 и R^9 означают H и R^4 означает любой из следующих:





то R² не означает 3,4-диметоксифенил.

[00301] Параграф 48. Фармацевтическая композиция, содержащая:

терапевтически эффективное количество соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства или стереоизомера по параграфу 1; и

фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

[00302] Параграф 49. Фармацевтическая композиция по параграфу 48, где соединение формулы (Ia) представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер по любому из параграфов 2-47.

[00303] Параграф 50. Фармацевтическая композиция по любому из параграфов 48-49, где композиция представляет собой офтальмологическую композицию и содержит физиологически совместимый офтальмологический разбавитель.

[00304] Параграф 51. Фармацевтическая композиция по любому из параграфов 48-50, где композиция представляет собой водный раствор.

[00305] Параграф 52. Соединение для применения для модулирования регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), где соединение соответствует любому из параграфов 1-47.

[00306] Параграф 53. Фармацевтическая композиция для применения для модулирования CFTR, где фармацевтическая композиция соответствует любому из параграфов 48-51.

[00307] Параграф 54. Соединение для применения для ингибирования фосфодиэстеразы 4 (PDE4), где соединение соответствует любому из параграфов 1-47.

[00308] Параграф 55. Фармацевтическая композиция для применения для

ингибирования PDE4, где фармацевтическая композиция соответствует любому из параграфов 48-51.

[00309] Параграф 56. Способ модулирования CFTR, способ включает взаимодействие образца или биологической системы с эффективным количеством соединения для модулирования CFTR, где соединение описывается формулой (Ia), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства или стереоизомера по параграфу 1.

[00310] Параграф 57. Способ ингибирования PDE4, способ включает взаимодействие образца или биологической системы с эффективным количеством ингибирующего PDE4 соединения для ингибирования PDE4, где соединение описывается формулой (Ia), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства или стереоизомера по параграфу 1.

[00311] Параграф 58. Способ по параграфу 56 или 57, где образец находится *in vitro*.

[00312] Параграф 59. Способ по параграфу 56 или 57, где биологическая система находится *in vivo*.

[00313] Параграф 60. Способ лечения сухого кератита, способ включает введение в глаз субъекта терапевтически эффективного количества соединения по любому из параграфов 1-47 или терапевтически эффективного количества офтальмологической композиции по параграфу 50.

[00314] Параграф 61. Способ по параграфу 60, дополнительно включающий выявление субъекта, страдающего от сухого кератита.

[00315] Параграф 62. Способ по параграфу 60, дополнительно включающий выявление сопутствующего заболевания или патологического состояния, связанного с сухим кератитом.

[00316] Параграф 63. Способ по параграфу 60, где сухой кератит вызван одним или большим количеством заболеваний или патологических состояний, выбранных из группы, состоящей из следующих: сухой кератоконъюнктивит, возрастной сухой кератит, синдром Стивенса - Джонсона, синдром Шегрена, глазной рубцовый пемфигоид, повреждение роговицы, инфекция, синдром Райли - Дея, врожденная алакрия, нарушения или недостаточность питания, фармакологические побочные эффекты, непереносимость контактной линзы, глазной стресс, приводящий к разрушению желез и ткани, аутоиммунные нарушения, иммунодефицитные нарушения, коматозные пациенты, которые не могут мигать, или воздействие смога, дыма чрезмерно сухого воздуха, взвешенных в воздухе частиц из окружающей среды, недостаточность слезной железы, обструкция протока слезной железы, недостаточное выделение сала мейбомовой железой, нарушение апертюры века и болезнь поверхности глаза (OSD).

[00317] Параграф 64. Способ по параграфу 60, где указанный сухой кератит вызван следующими: сухой кератоконъюнктивит, возрастной сухой кератит, синдром Стивенса - Джонсона, синдром Шегрена, глазной рубцовый пемфигоид, повреждение роговицы, синдром Райли - Дея или врожденная алакрия.

[00318] Параграф 65. Способ по параграфу 60, где указанный сухой кератит вызван нарушениями или недостаточностью питания, непереносимость контактной линзы, аутоиммунные нарушения, иммунодефицитные нарушения, коматозные пациенты, которые не могут мигать, или воздействие смога, дыма чрезмерно сухого воздуха или взвешенных в воздухе частиц из окружающей среды.

[00319] Параграф 66. Способ по любому из параграфов 60-65, когда у субъекта после введения ослабляются или облегчаются один или большее количество симптомов сухого кератита.

[00320] Параграф 67. Способ по параграфу 66, где один или большее количество симптомов сухого кератита выбраны из группы, состоящей из следующих: сухость, жжение, зуд в глазах, фотофобия, ощущение наличия инородного тела и ощущение песка в глазах.

[00321] Параграф 68. Способ по любому из параграфов 60-67, дополнительно включающий оценку восстановления природной слезной пленки в глазах после введения.

[00322] Параграф 69. Способ по любому из параграфов 60-68, где соединение или офтальмологическую композицию вводят в глаза местно.

[00323] Параграф 70. Способ лечения воспалительного заболевания, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, где соединение описывается формулой (Ia), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства или стереоизомера по параграфу 1.

[00324] Параграф 71. Способ по параграфу 70, где у субъекта имеется воспалительное заболевание.

[00325] Параграф 72. Способ по параграфу 70 или 71, где воспалительное заболевание представляет собой хроническое воспалительное заболевание.

[00326] Параграф 73. Способ по параграфу 70 или 71, где воспалительное заболевание представляет собой острое воспалительное заболевание.

[00327] Параграф 74. Способ по любому из параграфов 70-73, где воспалительное заболевание выбрано из группы, состоящей из следующих: хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), астма, воспалительная болезнь дыхательных путей, псориаз, псориатическое нарушение, атопический дерматит, воспалительная болезнь кишечника (IBD), ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, нейровоспаление и конъюнктивит.

[00328] Параграф 75. Способ по любому из параграфов 70-73, где воспалительное заболевание представляет собой воспалительное заболевание кожи.

[00329] Параграф 76. Способ лечения связанного с CFTR нарушения, включающий введение нуждающемуся в нем субъекту терапевтически эффективного количества соединения, где соединение описывается формулой (Ia), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства или стереоизомера по параграфу 1.

[00330] Параграф 77. Способ по параграфу 76, где связанное с CFTR нарушение выбрано из группы, состоящей из следующих: хроническое обструктивное заболевание

легких (COPD), астма, бронхит, бронхоэктаз, целиакия, констипация, холестатическое заболевание печени, хронический риносинусит и печеночная недостаточность.

[00331] Параграф 78. Способ по любому из параграфов 56-77, где соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер по любому из параграфов 1-47.

[00332] Параграф 79. Способ по параграфу 78, где соединением формулы (Ia) является соединение таблицы 1 или таблицы 2, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер.

[00333] Параграф 80. Способ по параграфу 78, где соединением формулы (Ia) является соединение таблицы 1, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер.

[00334] Как описано в настоящем изобретении, текст относится к разным вариантам осуществления соединений, композиций и способов, предлагаемых в настоящем изобретении. Разные описанные варианты осуществления дают множество иллюстративных примеров и их не следует считать описаниями альтернативных систем. Напротив, следует отметить, что описания различных вариантов осуществления, приведенных в настоящем изобретении, могут перекрываться. Варианты осуществления, рассмотренные в настоящем изобретении, являются просто иллюстративными и не ограничивают объем настоящего изобретения.

6. ПРИМЕРЫ

[00335] Следующие примеры приведены для иллюстрации настоящего изобретения и никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения. Любые способы, которые функционально эквивалентны, входят в объем настоящего изобретения. Разные модификации изобретения в дополнение к описанным в настоящем изобретении очевидны для специалистов в данной области техники из предшествующего описания и прилагаемых чертежей. Такие модификации входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

[00336] Если не указано иное, все температуры указаны в градусах Цельсия. Предприняты усилия для обеспечения точности используемых значений (например, количеств, температур и т. п.), но допустимы некоторые экспериментальные погрешности.

[00337] Все эксперименты соответствовали этическим правилам исследования находящихся в сознании животных и проводили в полном соответствии с положениями комиссии Central Israeli animal care commission.

[00338] В приведенных ниже примерах, если аббревиатура не определена, она обладает общепринятым значением.

LC-MS=жидкостная хроматография-масс-спектрометрия

MS=масс-спектрометрия

THF=тетрагидрофуран

NaHCO₃=бикарбонат натрия

Cs₂CO₃=карбонат цезия

NaN=гидрид натрия

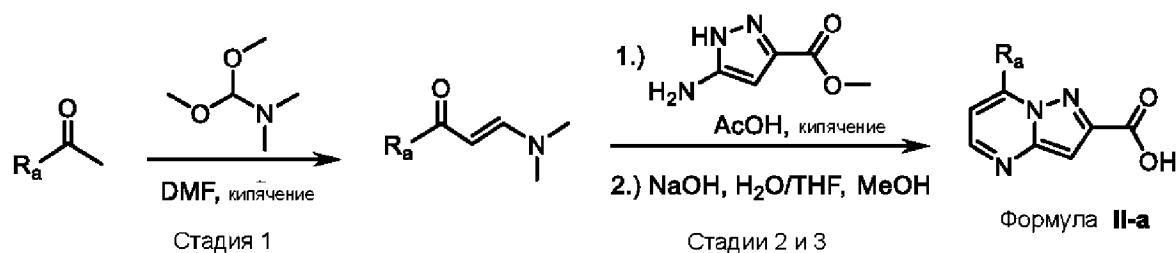
- o/n=в течение ночи
- НАТУ=гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-
b]пиридиний-3-оксида
- r.t.=комнатная температура
- ЛАН=алюмогидрид лития
- DCM=дихлорметан
- DMF=диметилформамид
- DMSO=диметилсульфоксид
- DEA=диизопропилэтиламин
- экв.=эквивалент
- EtOAc или EA=этилацетат
- EtOH=этанол
- EDCI=1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
- г=грамм
- ч=час
- HCl=хлороводородная кислота
- HPLC=высокоэффективная жидкостная хроматография
- HOAc=уксусная кислота
- HBTU=O-бензотриазол-N, N, N', N'-тетраметилуронийгексафторфосфат
- M=молярная концентрация
- MeOH=метанол
- мг=миллиграммы
- мл=миллилитры
- ммоля=миллимоли
- mp=температура плавления
- m/z=отношение массы к заряду
- NaCl=хлорид натрия
- Na₂CO₃=карбонат натрия
- NMR=ядерный магнитный резонанс
- NaOH=гидроксид натрия
- Na₂SO₄=сульфат натрия
- част./млн=частей на миллион
- TFA=трифторуксусная кислота
- TLC=тонкослойная хроматография
- SCOP=скополамин
- TsOH=п-толуолсульфоновая кислота
- UV=ультрафиолетовое излучение
- мас.%=мас.%
- мкM=микромольная концентрация
- Общие методики синтеза

[00339] Наличие конечных соединений подтверждали анализом с помощью HPLC/MS и установлено, что их чистота составляет >90 мас.%. Спектры ^1H и ^{13}C NMR снимали в CDCl_3 (для остаточного внутреннего стандарта $\text{CHCl}_3=\delta$ 7,26), DMSO-d_6 (для остаточного внутреннего стандарта $\text{CD}_3\text{SOCD}_2\text{H}=\delta$ 2,50), метаноле- d_4 (для остаточного внутреннего стандарта $\text{CD}_2\text{HOD}=\delta$ 3,20) или ацетоне- d_6 (для остаточного внутреннего стандарта $\text{CD}_3\text{COCD}_2\text{H}=\delta$ 2,05). Химические сдвиги (δ) приведены в частях на миллион (част./млн) и константы связи (J) приведены в герцах (Hz). Спиновые мультиплетности обозначены следующим образом s=синглет, bs=широкий синглет, bm=широкий мультиплет, d=дублет, t=триплет, q=квартет, p=пентуплет, dd=дублет дублетов, ddd=дублет дублетов дублетов, dt=дублет триплетов, td=триплет дублетов, tt=триплет триплетов и m=мультиплет.

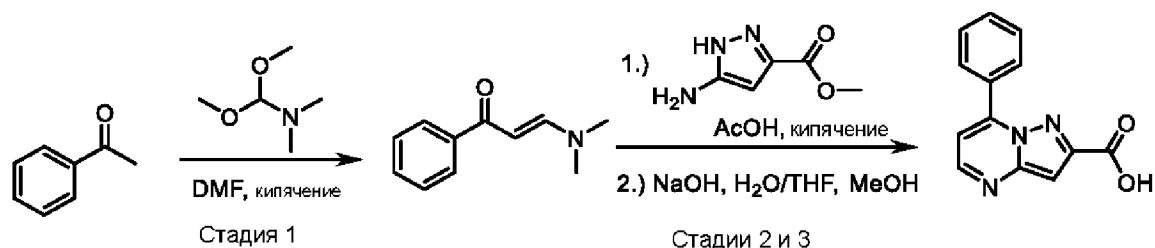
[00340] Анализ с помощью HPLC-MS проводили с элюированием в градиентном режиме. Жидкостная хроматографию при среднем давлении (MPLC) проводили на колонках с силикагелем с нормальной фазой и обращенной фазой.

Пример 1 - Синтез общих промежуточных продуктов

Методика А - Синтез 7-замещенной пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты (формула II-a)



Синтез 7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты



Стадия 1

[00341] Ацетофенон (0,29 мл, 2,5 ммоль) и DMF-DMA (1,33 мл, 10 ммоль) объединяли в DMF (2,5 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 17 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NH_4Cl . Органический слой сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали. Смесь экстрагировали с помощью EA и водным раствором NH_4Cl и получали (E)-3-(диметиламино)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (193 мг, 43%) в виде желтого твердого вещества. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94-7,85 (m, 2H), 7,72 (d, $J=12,3$ Hz, 1H), 7,55-7,38 (m, 3H), 5,83 (d, $J=12,3$ Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,91 (s, 3H).

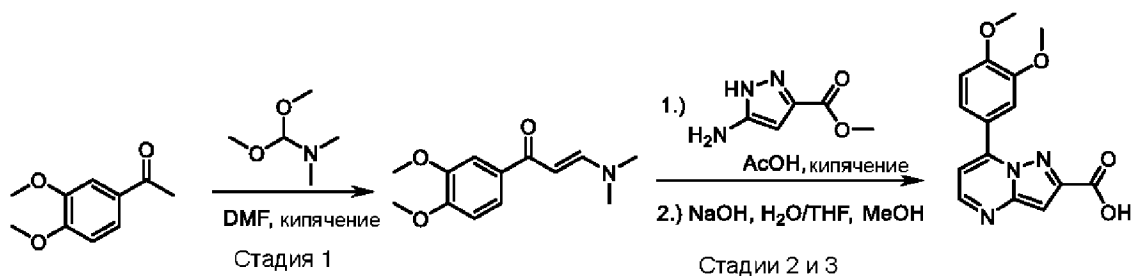
Стадия 2

[00342] (E)-3-(диметиламино)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (190 мг, 1,08 ммоль) и метил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат (152 мг, 1,08 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (5,4 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали. Реакционную смесь очищали с помощью MPLC. Неочищенную смесь делали твердой с помощью DCM и гексана и получали метил-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (87,8 мг, 32%) в виде белого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 8,14-8,04 (m, 2H), 7,71-7,61 (m, 3H), 7,41 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,90 (s, 3H).

Стадия 3

[00343] Метил-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (87 мг, 0,34 ммоль) растворяли в $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}/\text{MeOH}$ (1,4/2,2/1,1 мл), затем добавляли гидроксид натрия в H_2O (1 н., 0,68 мл) и перемешивали при 60°C в течение 2 ч. После охлаждения до 0°C смесь подкисляли путем добавления 1 н. HCl . Затем осадившиеся кристаллы отфильтровывали с использованием H_2O и получали 7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновую кислоту (65,5 мг, 80%) в виде желтого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,3 (bs, 1H), 8,72 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 8,16-8,05 (m, 2H), 7,73-7,60 (m, 3H), 7,39 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H).

Синтез 7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты



Стадия 1

[00344] 3',4'-Диметоксиацетофенон (1 г, 5,55 ммоль) и DMF-DMA (2,95 мл, 22,2 ммоль) объединяли в DMF (5,55 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч. Смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NH_4Cl . Реакционную смесь делали твердой с помощью диэтилового эфира и получали (E)-1-(3,4-диметоксифенил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-он (797 мг, 61%) в виде оранжевого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 (d, $J=12,4$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J=8,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,45-7,44 (m, 1H), 6,98 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 5,82 (d, $J=12,4$ Hz, 1H), 3,82-3,80 (m, 6H), 3,13 (s, 3H), 2,91 (s, 3H).

Стадия 2

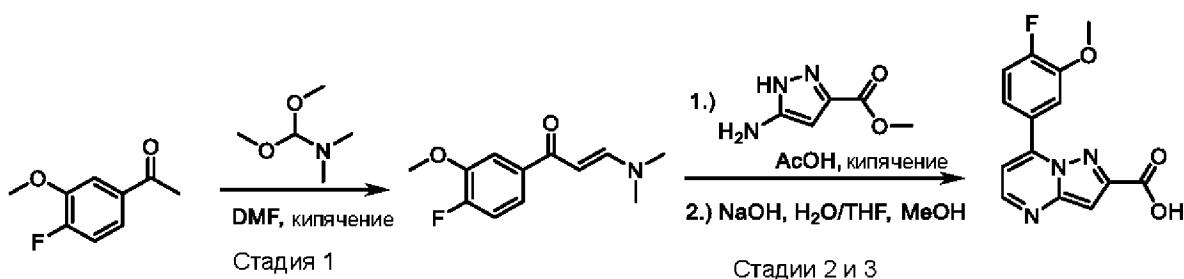
[00345] (E)-1-(3,4-диметоксифенил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-он (790 мг, 3,35 ммоль) и метил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат (473 мг, 3,35 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (15 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. После выпаривания уксусной кислоты смесь делали твердой с помощью диэтилового эфира и

получали метил-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (919 мг, 88%) в виде белого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,69 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J=8,6$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,78 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,21 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

Стадия 3

[00346] Метил-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (915 мг, 2,92 ммоль) растворяли в $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}/\text{MeOH}$ (12/20/10 мл), затем добавляли гидроксид натрия в H_2O (1 н., 5,84 мл) и перемешивали при 60°C в течение 2 ч. После охлаждения до 0°C смесь подкисляли путем добавления 1 н. HCl . Затем осадившиеся кристаллы отфильтровывали с использованием H_2O и получали 7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновую кислоту (980 мг, >99%) в виде бледно-желтого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,35 (s, 1H), 8,68 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J=8,4$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,80 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,22-7,20 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

Синтез 7-(4-фтор-3-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты



Стадия 1

[00347] 1-(4-Фтор-3-метоксифенил)этан-1-он (500 мг, 2,97 ммоль) и DMF-DMA (1,58 мл, 11,9 ммоль) объединяли в DMF (2,97 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 21 ч. Смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NH_4Cl . Реакционную смесь делали твердой с помощью DCM и гексана и получали (E)-3-(диметиламино)-1-(4-фтор-3-метоксифенил)проп-2-ен-1-он (516 мг, 77%) в виде оранжевого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (d, $J=12,2$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J=8,7$, 2,0 Hz, 1H), 7,56-7,49 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 1H), 5,82 (d, $J=12,2$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,92 (s, 3H).

Стадия 2

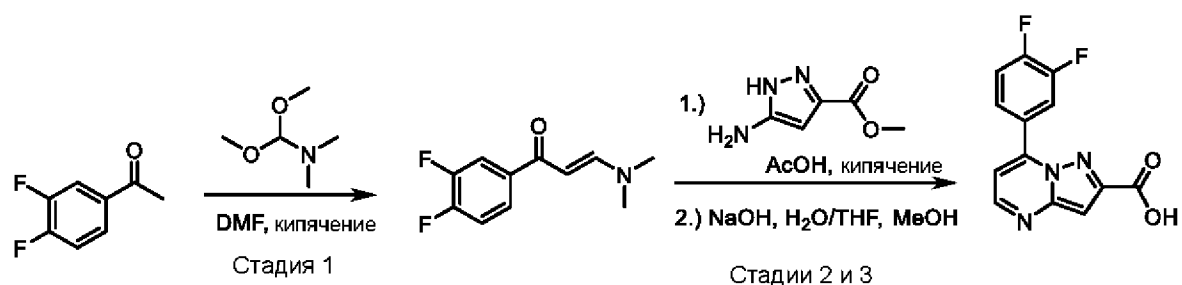
[00348] (E)-3-(диметиламино)-1-(4-фтор-3-метоксифенил)проп-2-ен-1-он (515 мг, 2,3 ммоль) и метил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат (325 мг, 2,3 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (12 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали. Неочищенную смесь делали твердой с помощью DCM и гексана и получали метил-7-(4-фтор-3-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (1950 мг, >99%) в виде белого

твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,75 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J=8,4$, 2,1 Hz, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).

Стадия 3

[00349] Метил-7-(4-фтор-3-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (693 мг, 2,3 ммоль) растворяли в $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}/\text{MeOH}$ (9/15/8 мл), затем добавляли гидроксид натрия в H_2O (1 н., 4,6 мл) и перемешивали при 60°C в течение 4 ч. После охлаждения до 0°C смесь подкисляли путем добавления 1 н. HCl . Затем осадившиеся кристаллы отфильтровывали с использованием H_2O и получали 7-(4-фтор-3-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновую кислоту (521 мг, 79%) в виде желтого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,40 (s, 1H), 8,73 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J=8,4$, 2,1 Hz, 1H), 7,83-7,76 (m, 1H), 7,56-7,42 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).

Синтез 7-(3,4-дифторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты



Стадия 1

[00350] 1-(3,4-дифторфенил)этан-1-он (1000 мг, 6,41 ммоль) и DMF-DMA (3,40 мл, 25,62 ммоль) объединяли в DMF (3 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 22 ч. Смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NH_4Cl . Органический слой сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали и получали (E)-1-(3,4-дифторфенил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-он (1275,4 мг, >99%) в виде оранжевого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,96-7,88 (m, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,74 (d, $J=12,2$ Hz, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 5,85 (d, $J=12,2$ Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,93 (s, 3H).

Стадия 2

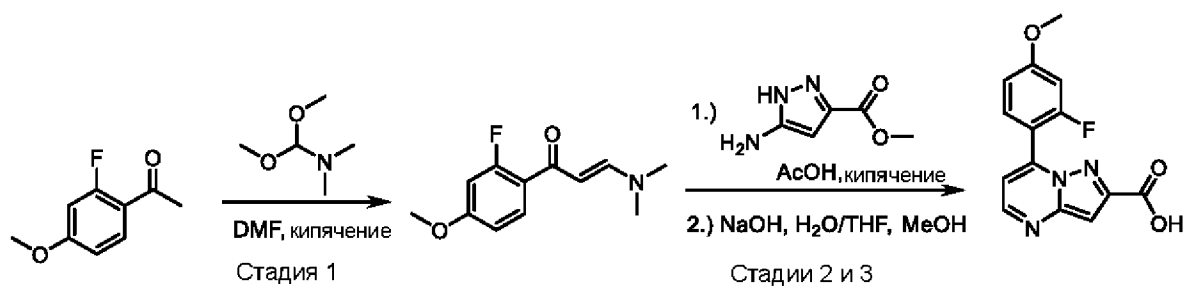
[00351] (E)-1-(3,4-дифторфенил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-он (1275 мг, 6,04 ммоль) и метил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат (852 мг, 6,04 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (30 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали. Неочищенную смесь делали твердой с помощью DCM и гексана и получали метил-7-(3,4-дифторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (1188 мг, 68%) в виде желтого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,76 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,32-8,23 (m, 1H), 8,05-7,97 (m, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,48 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,90 (s, 3H).

Стадия 3

[00352] Метил-7-(3,4-дифторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (1188 мг, 4,11 ммоль) растворяли в $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}/\text{MeOH}$ (16/20/10 мл), затем добавляли гидроксид

натрия в H_2O (1 н., 8,22 мл) и перемешивали при 60°C в течение 2 ч. После охлаждения до 0°C смесь подкисляли путем добавления 1 н. HCl . Затем осадившиеся кристаллы отфильтровывали с использованием H_2O и получали 7-(3,4-дифторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновую кислоту (280 мг, 25%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,45 (s, 1H), 8,74 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,36-8,27 (m, 1H), 8,09-8,01 (m, 1H), 7,79-7,70 (m, 1H), 7,46 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H).

Синтез 7-(2-фтор-4-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты



Стадия 1

[00353] 1-(2-фтор-4-метоксифенил)этан-1-он (1000 мг, 5,95 ммоль) и DMF-DMA (3,2 мл, 23,8 ммоль) объединяли в DMF (6 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч. Смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NH_4Cl . После выпаривания DCM, смесь экстрагировали с помощью EA и водным раствором NH_4Cl . Реакционную смесь делали твердой с помощью диэтилового эфира и получали (E)-3-(диметиламино)-1-(2-фтор-4-метоксифенил)проп-2-ен-1-он (1057 мг, 80%) в виде оранжевого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69-7,57 (m, 2H), 6,87-6,77 (m, 2H), 6,99 (d, $J=12,2$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,84 (s, 3H).

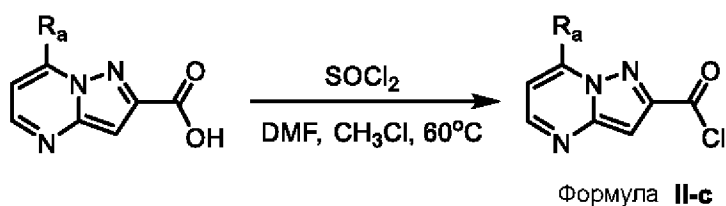
Стадия 2

[00354] (E)-3-(диметиламино)-1-(2-фтор-4-метоксифенил)проп-2-ен-1-он (1057 мг, 4,74 ммоль) и метил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат (668 мг, 4,74 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (24 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч. После выпаривания уксусной кислоты смесь экстрагировали с помощью EA и водным раствором NaOH и получали метил-7-(2-фтор-4-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (972 мг, 68%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 7,77 (t, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J=4,3, 0,7$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,14 (dd, $J=12,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J=8,7, 2,5$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

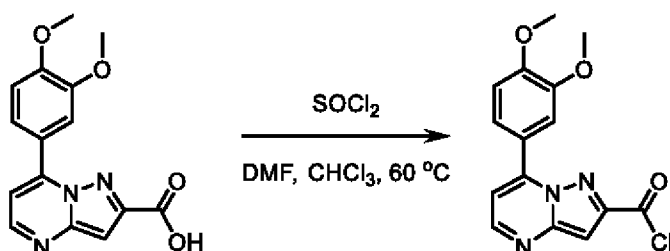
Стадия 3

[00355] Метил-7-(2-фтор-4-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (970 мг, 3,22 ммоль) растворяли в $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}/\text{MeOH}$ (12/20/10 мл), затем добавляли гидроксид натрия в H_2O (1 н., 6,44 мл) и перемешивали при 60°C в течение 4 ч. После охлаждения до 0°C смесь подкисляли путем добавления 1 н. HCl . Затем осадившиеся кристаллы отфильтровывали с использованием H_2O и получали 7-(2-фтор-4-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновую кислоту (790 мг, 85%) в виде

Методика С - Синтез 7-замещенного пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонилхлорид (формула II-с)

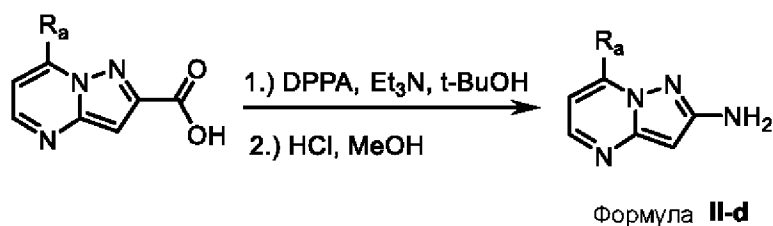


Синтез 7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонилхлорида

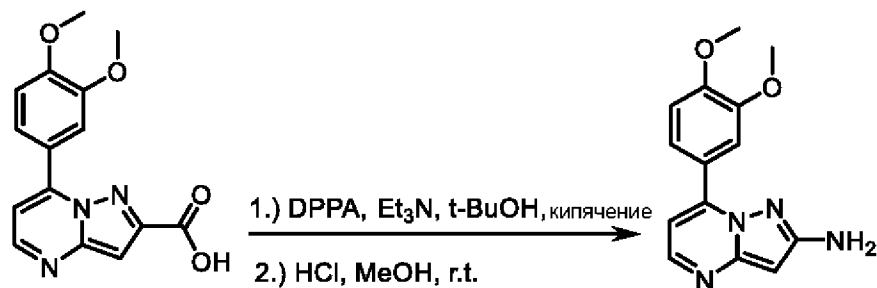


[00358] К раствору 7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты (70 мг, 0,23 ммоль) в хлороформе (2,3 мл) добавляли DMF (каталитическое количество) и SOCl_2 (0,084 мл, 1,15 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,45 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

Методика D - Синтез 7-замещенного пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-амин (формула II-d)



Синтез 7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-амин



Стадия 1

[00359] 7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновую кислоту (1 г, 3,34 ммоль), DPPA (0,79 мл, 3,68 ммоль), ТЕА (5,17 мл, 3,68 ммоль) объединяли в t-

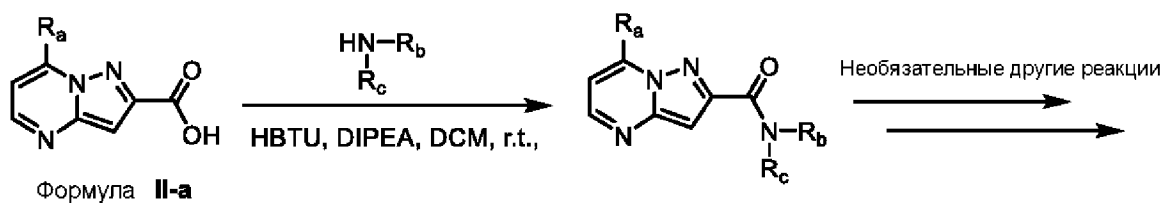
BuOH (0,2 M, 15 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 18,5 ч. После выпаривания реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NaHCO₃. Смесь очищали с помощью MPLC. Неочищенную смесь делали твердой с помощью DCM и гексана и получали продукт, трет-бутил-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)карбамат (260 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,45 (d, J=4,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, J=8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Стадия 2

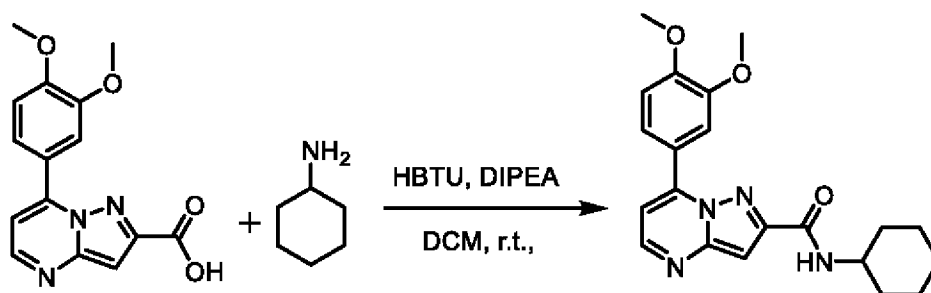
[00360] Трет-Бутил-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)карбамат (250 мг, 0,675 ммоль) растворяли в метаноле (6 мл), затем добавляли гидрохлорид (4 н., 3 мл) в диоксане при r.t. Через 16,5 ч смесь подщелачивали путем добавления 1 н. NaOH и экстрагировали с помощью DCM. Смесь очищали с помощью MPLC. Неочищенную смесь делали твердой с помощью DCM и гексана и получали продукт, 7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-амин (157 мг, 86%) в виде желтого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (d, J=4,6 Hz, 1H), 7,81-7,75 (m, 2H), 7,13 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J=4,6 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

Пример 2 - Синтез соединений формул (Ia)-(Ic)

Общая методика A



Синтез соединения 2

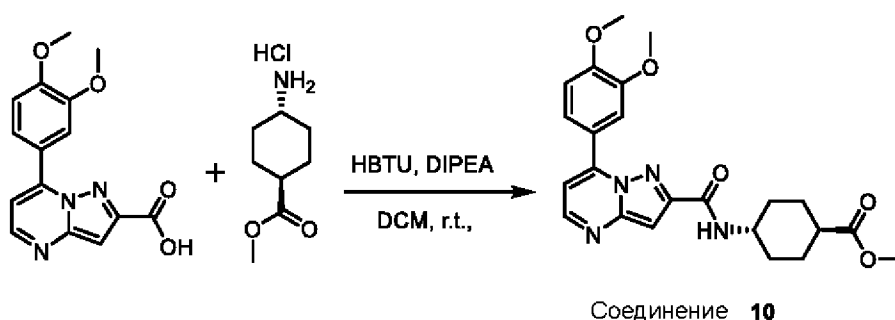


Соединение 2

[00361] 7-(3,4-Диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновую кислоту (50 мг, 0,17 ммоль), циклогексиламин (0,022 мл, 0,18 ммоль), HBTU (70 мг, 0,18 ммоль), диизопропилэтиламин (0,057 мл, 0,33 ммоль) объединяли в DCM. После перемешивания в течение 1 ч при r.t. реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NaHCO₃. Реакционную смесь очищали с помощью MPLC. Неочищенную смесь

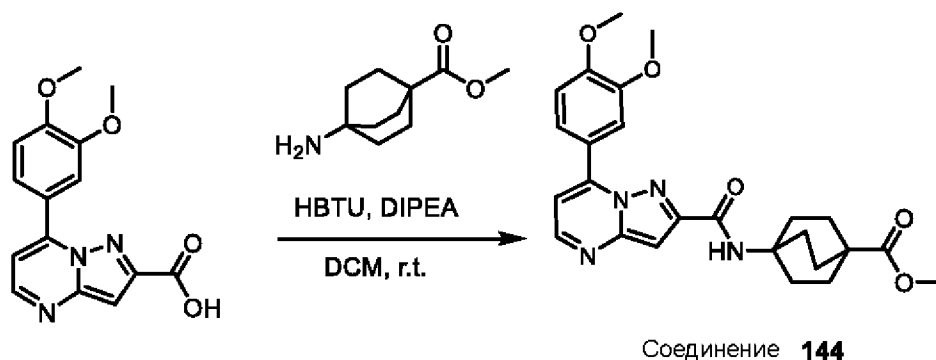
делали твердой с помощью DCM и гексана и получали соединение 2, N-циклогексил-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид (34,8 мг, 55% выход) в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 10



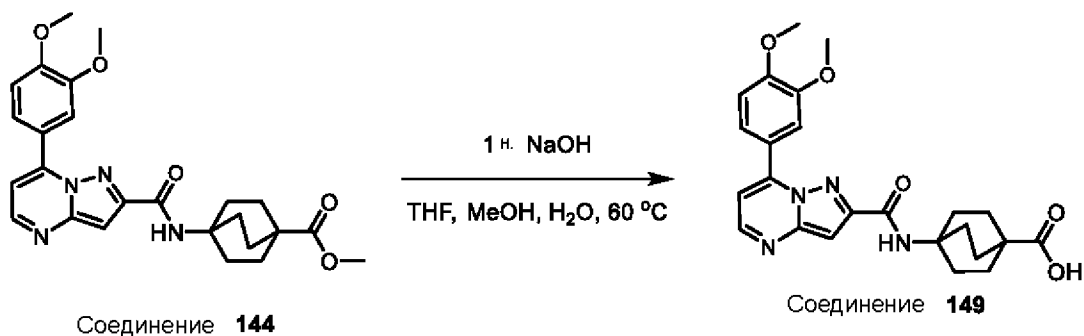
[00362] 7-(3,4-Диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновую кислоту (100 мг, 0,33 ммоль), гидрохлорид метил-транс-4-аминоциклогексанкарбоксилата (71,3 мг, 0,37 ммоль), HBTU (140 мг, 0,37 ммоль), диизопропилэтиламин (0,17 мл, 1 ммоль) объединяли в DCM. После перемешивания в течение 1 ч при r.t. реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NaHCO₃. Реакционную смесь очищали с помощью MPLC. Неочищенную смесь делали твердой с помощью DCM и гексана и получали соединение 10, метил-(1r,4r)-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоксилат (135 мг, 92% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Синтез соединения 144



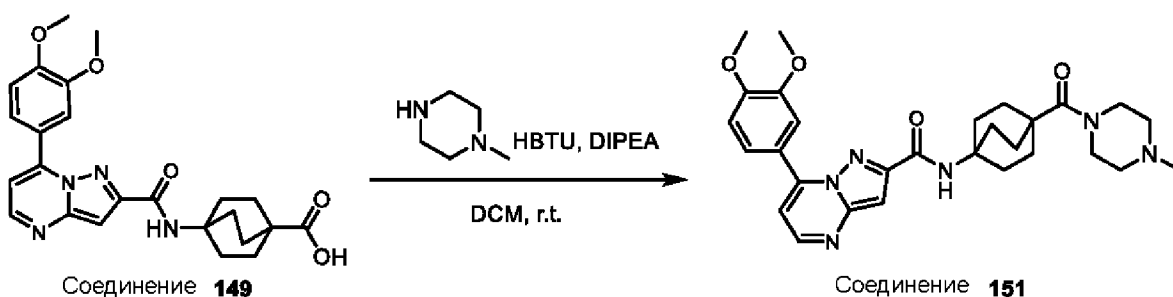
[00363] 7-(3,4-Диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновую кислоту (1688 мг, 5,639 ммоль), метиловый эфир 4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (1033,1 мг, 5,639 ммоль), HBTU (2352 мг, 6,203 ммоль), диизопропилэтиламин (1,943 мл, 11,278 ммоль) объединяли в DCM. После перемешивания в течение 2 ч при r.t. реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NaHCO₃. Реакционную смесь очищали с помощью MPLC. Неочищенную смесь делали твердой с помощью DCM и гексана и получали соединение 144, метил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (3167,6 мг, >99% выход) в виде желтого твердого вещества.

Синтез соединения 149



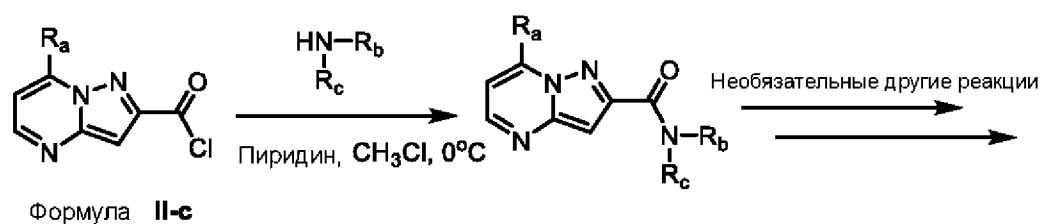
[00364] Соединение 144 (3167,6 мг, 6,819 ммоль) растворяли в H₂O/THF/MeOH (27/22/11 мл), затем добавляли гидроксид натрия в H₂O (1 н., 13,638 мл) и перемешивали при 60°C в течение 2 ч. После охлаждения до 0°C смесь подкисляли путем добавления 1 н. HCl. Затем твердое вещество отфильтровывали с использованием H₂O и получали соединение 149, 4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту (1989 мг, 65%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Синтез соединения 151

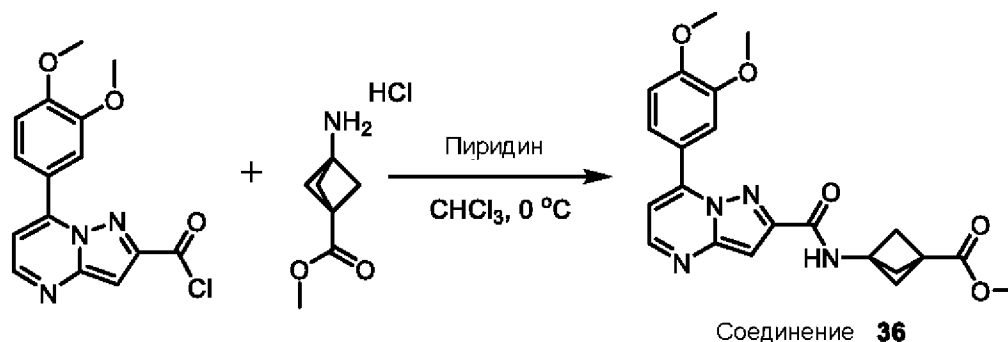


[00365] Соединение 149 (1000 мг, 2,220 ммоль), 1-метилпиперазин (0,271 мл, 2,442 ммоль), HBTU (926 мг, 2,442 ммоль), диизопропилэтиламин (0,765 мл, 4,440 ммоль) объединяли в DCM. После перемешивания в течение 4 ч при r.t. реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NaHCO₃ и очищали с помощью MPLC. Неочищенную смесь делали твердой с помощью DCM и диэтилового эфира и получали соединение 151, 7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид (961,6 мг, 81% выход) в виде белого твердого вещества.

Общая методика В

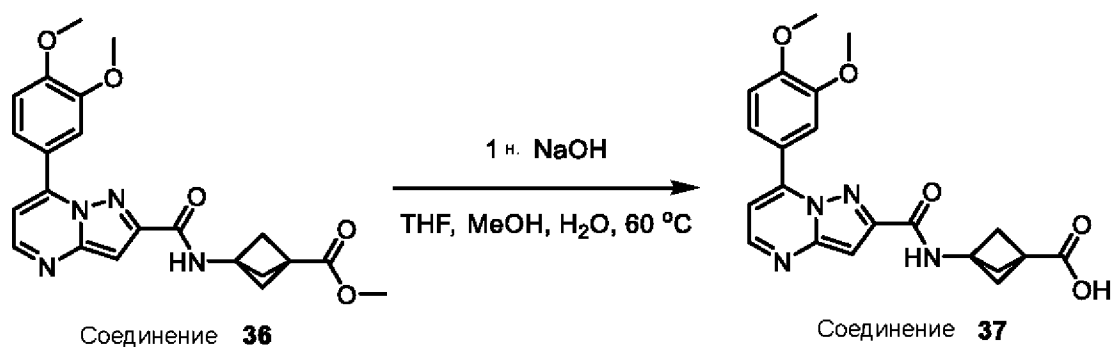


Синтез соединения 36



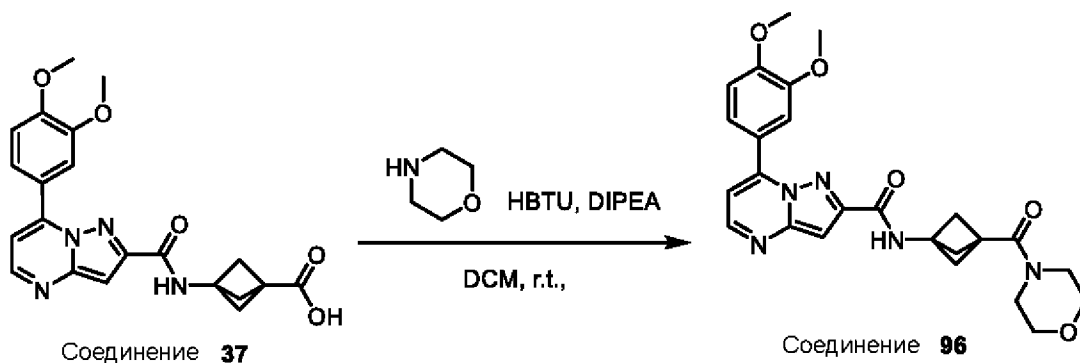
[00366] К раствору гидрохлорида метил-3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (47,5 мг, 0,267 ммоль) и пиридина (0,136 мл, 1,67 ммоль) в хлороформе по каплям добавляли 7-(3,4-диметоксифенил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонилхлорид (106 мг, 0,334 ммоль), растворенный в хлороформе, и перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NH₄Cl. Реакционную смесь очищали с помощью MPLC. Неочищенную смесь делали твердой с помощью DCM и гексана и получали соединение 36, метил-3-(7-(3,4-диметоксифенил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат (40,7 мг, 29%) в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 37



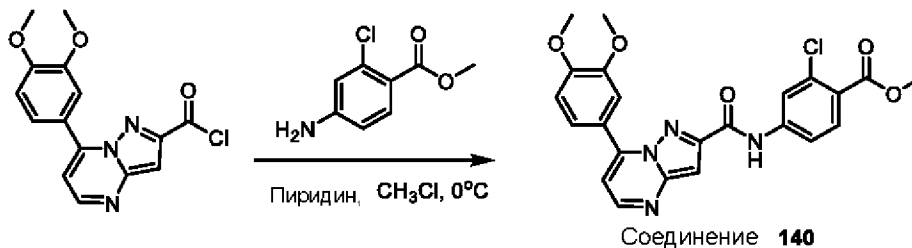
[00367] Соединение 36 (60 мг, 0,142 ммоль) растворяли в H₂O/THF/MeOH (0,6/1/0,5 мл), затем добавляли гидроксид натрия в H₂O (1 н., 0,284 мл) и перемешивали при 30 °С в течение 2 ч. После охлаждения до 0 °С смесь подкисляли путем добавления 1 н. HCl. Смесь экстрагировали с помощью DCM и H₂O. Неочищенную смесь делали твердой с помощью DCM и гексана и получали соединение 37, 3-(7-(3,4-диметоксифенил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту (36,8 мг, 63%) в виде желтого твердого вещества.

Синтез соединения 96



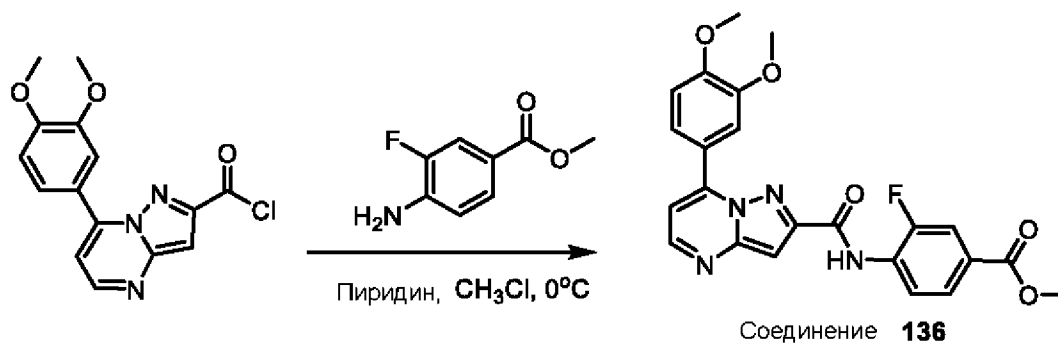
[00368] Соединение 37 (874 мг, 2,140 ммоль), морфолин (0,205 мл, 2,354 ммоль), HBTU (893 мг, 2,354 ммоль), диизопропилэтиламин (0,746 мл, 4,280 ммоль) объединяли в DCM. После перемешивания в течение 4 ч при r.t. реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NaHCO_3 и очищали с помощью MPLC. Неочищенную смесь делали твердой с помощью DCM и n-гептана и получали соединение 96, 7-(3,4-диметоксифенил)-N-(3-(морфолин-4-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид (728,9 мг, 71% выход) в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 140



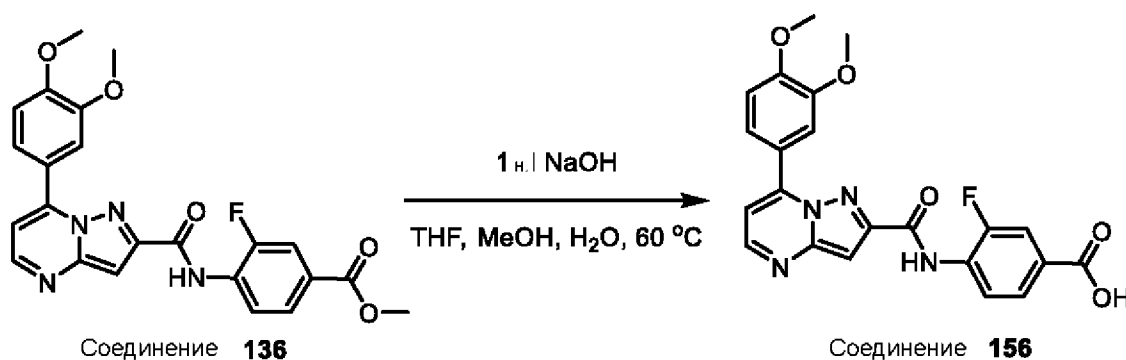
[00369] К раствору метил-4-амино-2-хлорбензоата (278 мг, 1,5 ммоль) и пиридина (0,25 мл, 3 ммоль) в хлороформе по каплям добавляли 7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонилхлорид (318 мг, 1 ммоль), растворенный в хлороформе, и перемешивали в течение 17 ч при 0°C. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NH_4Cl . Органический слой сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали. Реакционную смесь очищали с помощью MPLC. Неочищенную смесь делали твердой с помощью DCM и гексана и получали соединение 140, метил-2-хлор-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоат (353 мг, 76%) в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 136



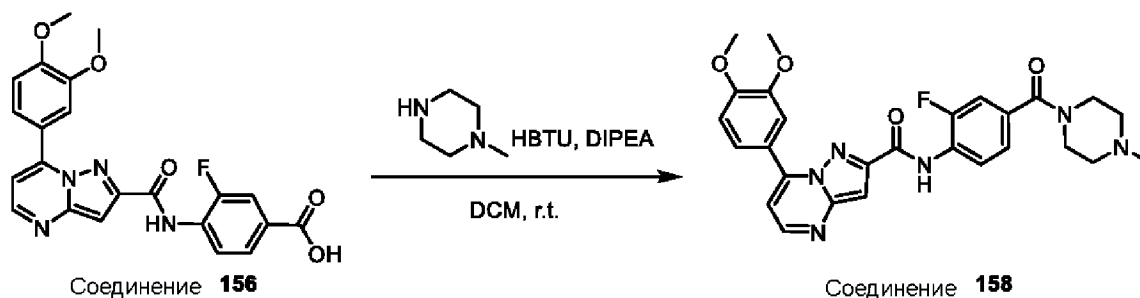
[00370] К раствору метил-4-амино-3-фторбензоата (339 мг, 2,01 ммоль) и пиридина (0,33 мл, 4,01 ммоль) в хлороформе по каплям добавляли 7-(3,4-диметоксифенил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонилхлорид (637 мг, 2,01 ммоль), растворенный в хлороформе, и перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NH₄Cl. Смесь очищали с помощью MPLC и получали соединение 136, метил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)-3-фторбензоат (684 мг, 76%) в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 156



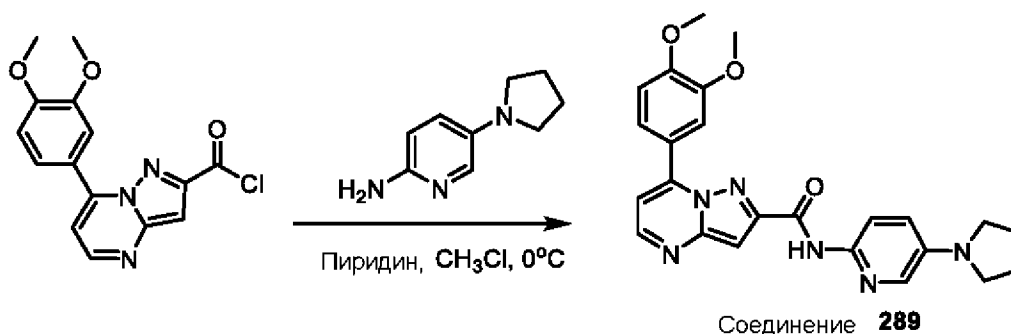
[00371] Соединение 136 (550 мг, 1,22 ммоль) растворяли в H₂O/THF/MeOH (5/8/4 мл), затем добавляли гидроксид натрия в H₂O (1 н., 2,44 мл) и перемешивали при 60°C в течение 30 ч. После охлаждения до 0°C смесь подкисляли путем добавления 1 н. HCl. Затем твердое вещество отфильтровывали с использованием H₂O. Неочищенную смесь очищали с помощью MPLC и получали соединение 156, 4-(7-(3,4-диметоксифенил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)-3-фторбензойную кислоту (175 мг, 20%) в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 158



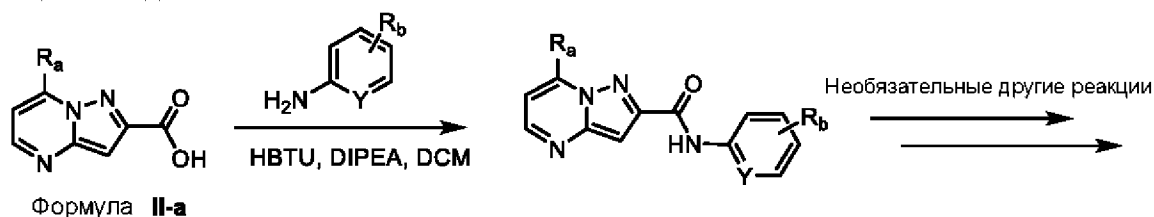
[00372] Соединение 156 (80 мг, 0,183 ммоль), 1-метилпиперазин (0,022 мл, 0,202 ммоль), HBTU (77 мг, 0,202 ммоль), диизопропилэтиламин (0,063 мл, 0,366 ммоль) объединяли в DCM. После перемешивания в течение 1 ч при r.t. реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NaHCO_3 и очищали с помощью MPLC. Неочищенную смесь делали твердой с помощью DCM и гексана и получали соединение 158, 7-(3,4-диметоксифенил)-N-(2-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид (43,8 мг, 46% выход) в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 289

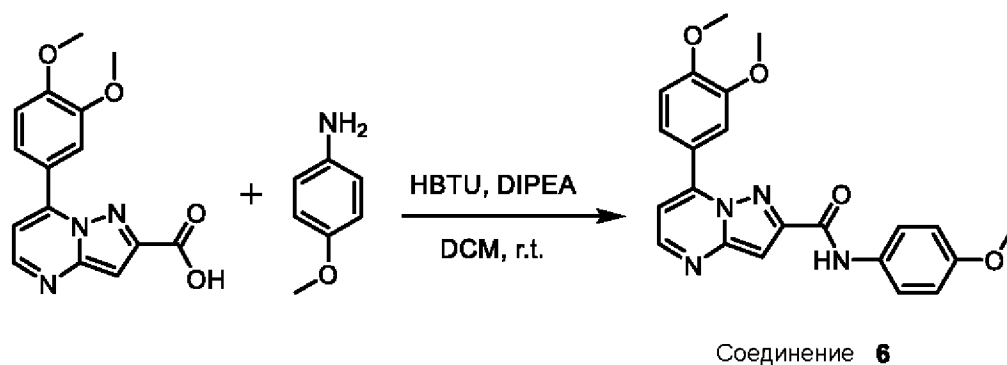


[00373] К раствору 5-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-амина (108 мг, 0,66 ммоль) и пиридина (0,183 мл, 0,99 ммоль) в хлороформе по каплям добавляли 7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонилхлорид (210 мг, 0,66 ммоль), растворенный в хлороформе, и перемешивали в течение 17,5 ч при 0°C. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NaHCO_3 и очищали с помощью MPLC. Неочищенную смесь делали твердой с помощью DCM и гексана и получали соединение 289, 7-(3,4-диметоксифенил)-N-(5-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид (43,5 мг, 14%) в виде коричневого твердого вещества.

Общая методика С

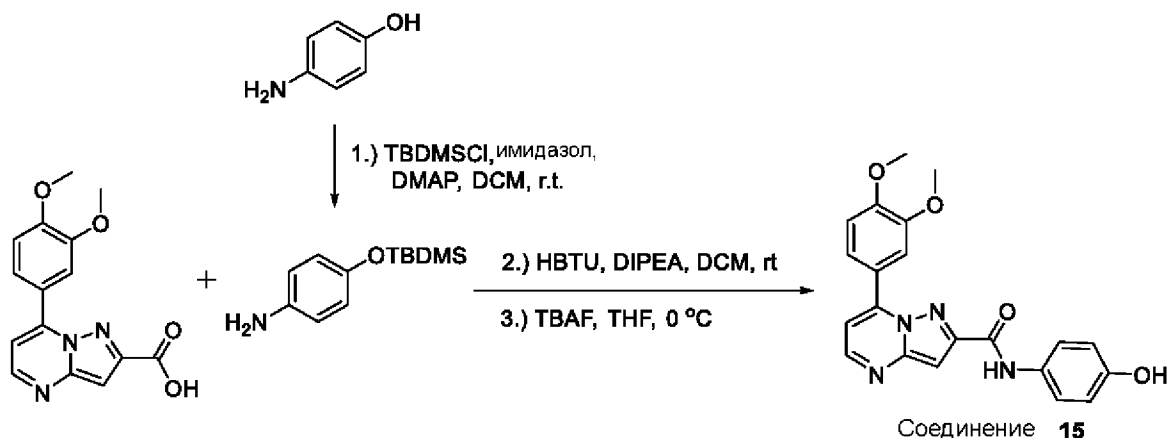


Синтез соединения 6



[00374] 7-(3,4-Диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновую кислоту (50 мг, 0,167 ммоль), п-анизидин (22,7 мг, 0,184 ммоль), HBTU (70 мг, 0,184 ммоль), диизопропилэтиламин (0,057 мл, 0,334 ммоль) объединяли в DCM. После перемешивания в течение 1 ч при r.t. реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NaHCO₃. Реакционную смесь очищали с помощью MPLC. Неочищенную смесь делали твердой с помощью DCM и гексана и получали соединение 6, 7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид (56,3 мг, 83% выход) в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 15



Стадия 1

[00375] 4-Аминофенол (3 г, 27,49 ммоль), имидазол (2,246 г, 32,988 ммоль), DMAP (34 мг, 0,275 ммоль) и TBDMSCl (4,972 г, 32,988 ммоль) объединяли в DCM. После перемешивания в течение 21 ч при r.t. реакционную смесь фильтровали с использованием H₂O и затем экстрагировали с помощью DCM и H₂O. Неочищенную смесь очищали с помощью MPLC и получали продукт, 4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)анилин (2709,5 мг, 44% выход) в виде жидкости.

Стадия 2

[00376] 7-(3,4-Диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновую кислоту (3,629 г, 12,127 ммоль), 4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)анилин (2,709 г, 12,127 ммоль), HBTU (5,059 г, 13,340 ммоль), диизопропилэтиламин (4,214 мл, 24,454 ммоль) объединяли

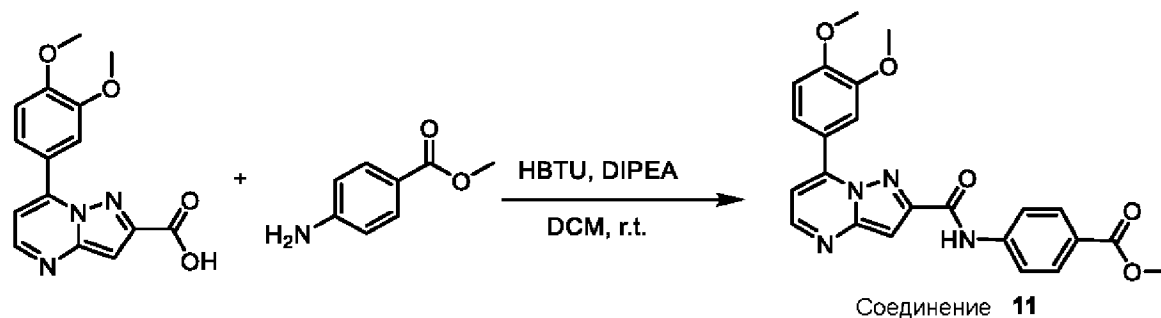
в DCM. После перемешивания в течение 5 ч при r.t. реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NaHCO_3 . Смесь очищали с помощью MPLC и получали N-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)фенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид (5409,7 мг, 88% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3

[00377]

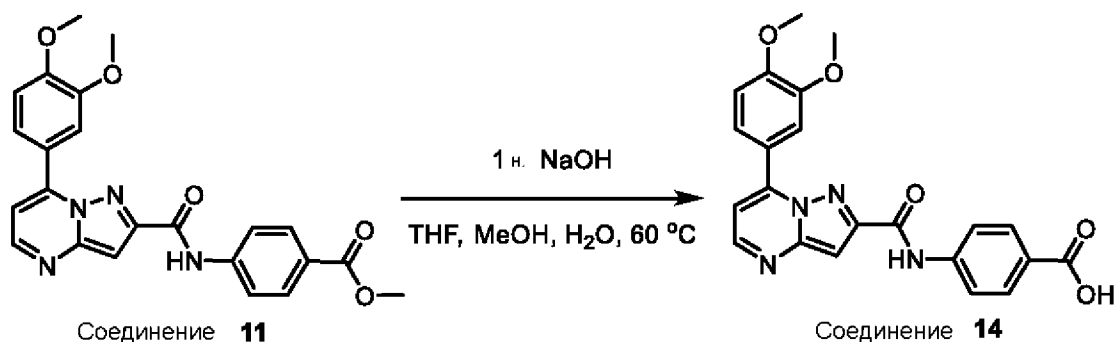
N-(4-((Трет-бутилдиметилсилил)окси)фенил)-7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид (5,409 г, 10,718 ммоль) растворяли в THF (50 мл) при 0°C и затем добавляли TBAF (1 М, 10,718 мл) в THF. Через 15 мин реакцию останавливали с помощью H_2O (50 мл) и экстрагировали с помощью EA. Смесь очищали с помощью MPLC. Неочищенную смесь делали твердой с помощью DCM и диэтилового эфира и получали соединение 15, 7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-гидроксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид (2805,6 мг, 67% выход) в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 11



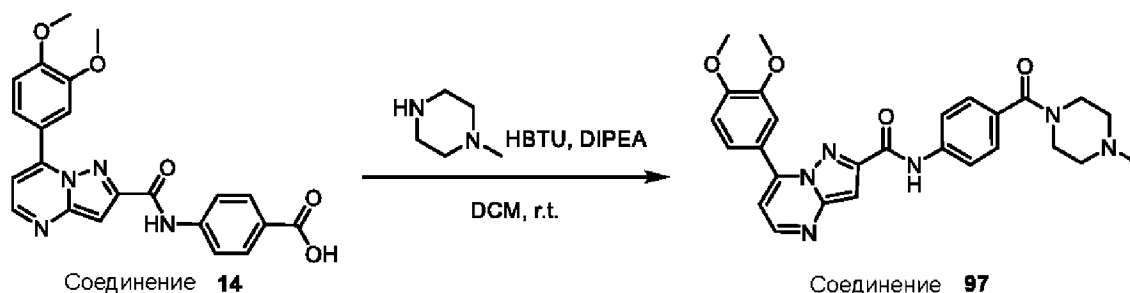
[00378] 7-(3,4-Диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновую кислоту (100 мг, 0,334 ммоль), метил-4-аминобензоат (55,64 мг, 0,368 ммоль), HBTU (140 мг, 0,368 ммоль), диизопропилэтиламин (0,114 мл, 0,668 ммоль) объединяли в DCM. После перемешивания в течение 1 ч при r.t. реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NaHCO_3 . Реакционную смесь очищали с помощью MPLC. Неочищенную смесь делали твердой с помощью DCM и гексана и получали соединение 11, метил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоат (75 мг, 52% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Синтез соединения 14



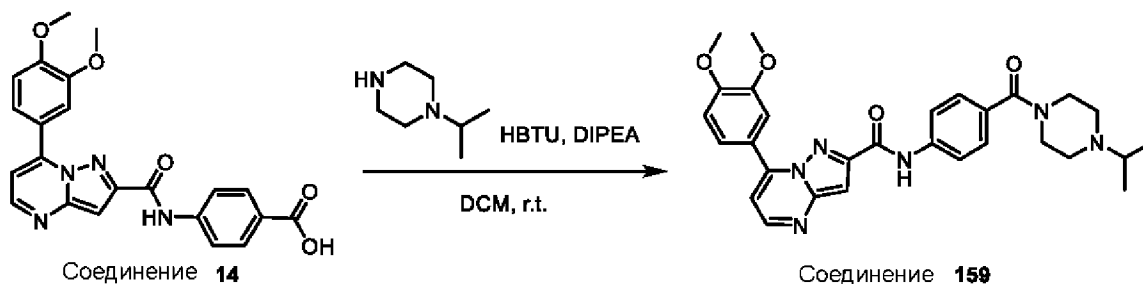
[00379] Соединение 11 (550 мг, 1,22 ммоль) растворяли в H₂O/THF/MeOH (5/8/4 мл), затем добавляли гидроксид натрия в H₂O (1 н., 2,44 мл) и перемешивали при 60°C в течение 30 ч. После охлаждения до 0°C смесь подкисляли путем добавления 1 н. HCl. Затем твердое вещество отфильтровывали с использованием H₂O. Реакционную смесь очищали с помощью MPLC и получали соединение 14, 4-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензойную кислоту (464 мг, 91%) в виде желтого твердого вещества.

Синтез соединения 97



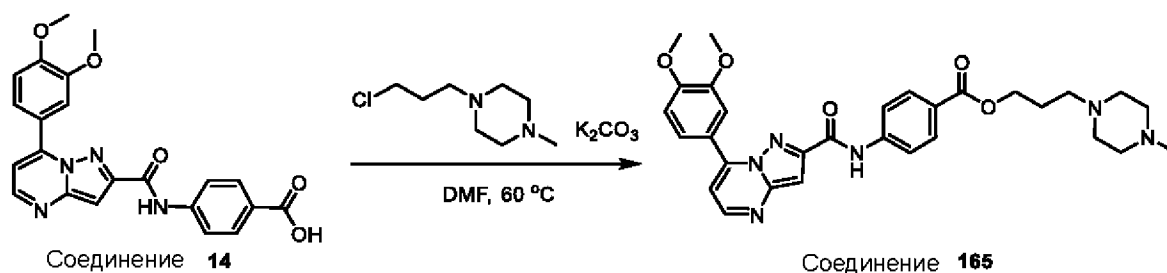
[00380] Соединение 14 (80 мг, 0,183 ммоль), 1-метилпиперазин (0,022 мл, 0,202 ммоль), HBTU (77 мг, 0,202 ммоль), диизопропилэтиламин (0,063 мл, 0,366 ммоль) объединяли в DCM. После перемешивания в течение 24 ч при r.t. реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NaHCO₃ и очищали с помощью MPLC. Неочищенную смесь делали твердой с помощью DCM и гексана и получали соединение 97, 7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид (43,8 мг, 46% выход) в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 159



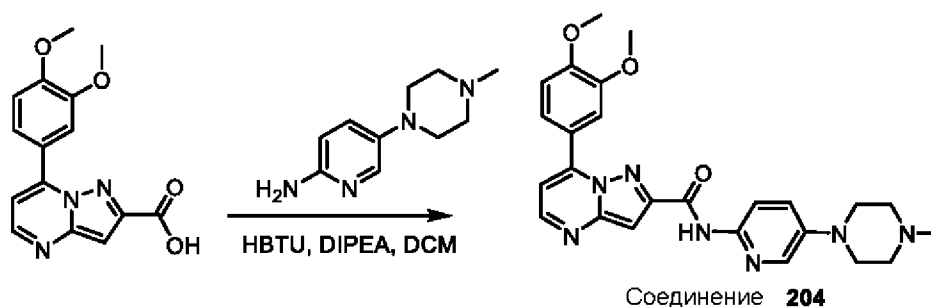
[00381] Соединение 14 (1700 мг, 4,063 ммоль), 1-изопропилпиперазин (0,637 мл, 4,469 ммоль), HBTU (1695 мг, 4,469 ммоль), диизопропилэтиламин (1,4 мл, 8,126 ммоль) объединяли в DCM. После перемешивания в течение 26 ч при r.t. реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NaHCO₃ и очищали с помощью MPLC. Неочищенную смесь делали твердой с помощью DCM и диэтилового эфира и получали соединение 159, 7-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(4-изопропилпиперазин-1-карбонил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид (1641,6 мг, 76% выход) в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 165



[00382] Соединение 14 (180 мг, 0,43 ммоль), 1-(3-хлорпропил)-4-метилпиперазин (0,15 мл, 0,86 ммоль) и карбонат калия (178 мг, 1,29 ммоль) объединяли в DMF и нагревали при 60°C в течение 26 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NH₄Cl и очищали с помощью MPLC. Неочищенную смесь делали твердой с помощью DCM и гексана и получали соединение 165, 3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоат (15,31 мг, 6% выход) в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 204

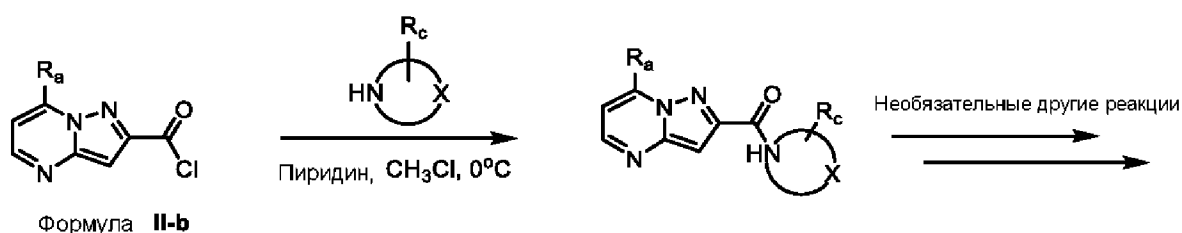


[00383] 7-(3,4-Диметоксифенил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновую кислоту (114 мг, 0,38 ммоль), 5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-амин (80 мг, 0,42 ммоль), HBTU (159 мг, 0,42 ммоль), диизопропилэтиламин (0,196 мл, 1,14 ммоль) объединяли в DCM. После перемешивания в течение 22 ч при r.t. реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NaHCO₃. Реакционную смесь очищали с помощью MPLC. Неочищенную смесь делали твердой с помощью DCM и гексана и получали соединение 204, 7-(3,4-диметоксифенил)-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид (120 мг, 67% выход) в виде желтого твердого вещества.

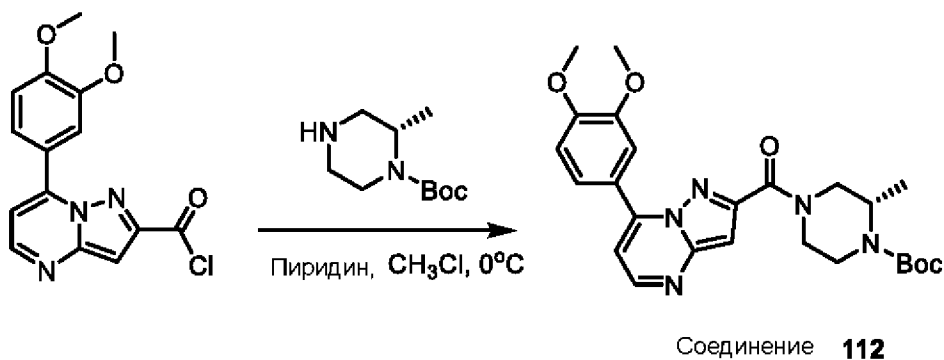
Общая

методика

D

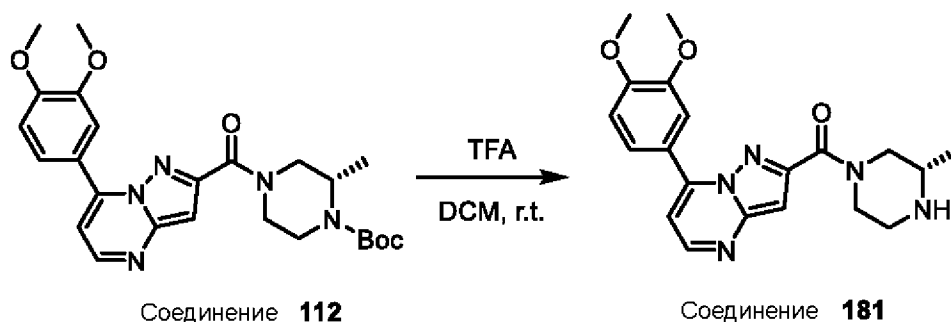


Синтез соединения 112



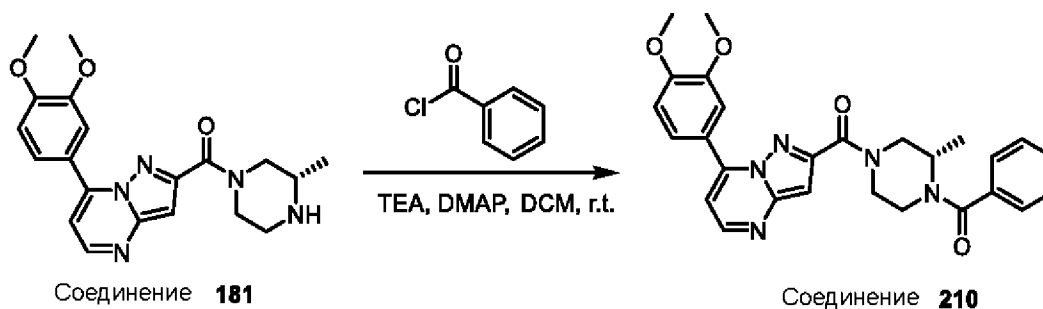
[00384] К раствору ((S)-1-N-Вос-2-метилпиперазина) (1205 мг, 6,014 ммоль) и пиридина (2,724 мл, 33,410 ммоль) в хлороформе (66,82 мл) по каплям добавляли 7-(3,4-диметоксифенил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонилхлорид (2123 мг, 6,682 ммоль), растворенный в хлороформе (134 мл), и перемешивали в течение 4,5 ч при 0°C. Реакционную смесь экстрагировали с помощью ЕА и водным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали. Неочищенную смесь делали твердой с помощью DCM, гексана и диэтилового эфира и получали соединение 112, трет-бутил-(S)-4-(7-(3,4-диметоксифенил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат . (2335,6 мг, 73%) в виде бежевого твердого вещества.

Синтез соединения 181



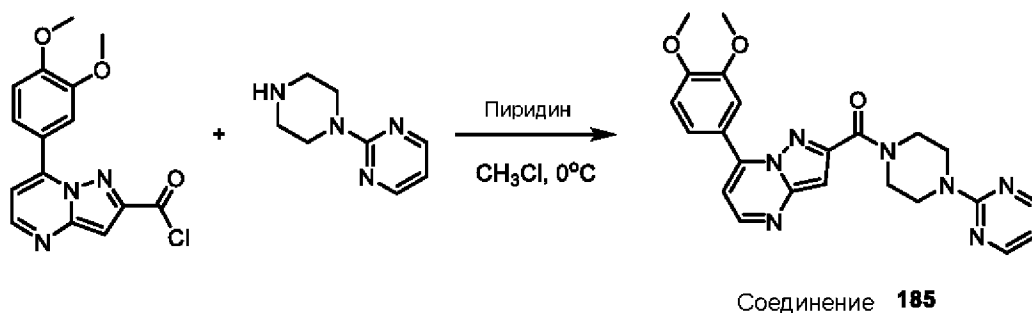
[00385] Соединение 112 (2335 мг, 4,849 ммоль), TFA (3,614 мл, 48,489 ммоль) объединяли в DCM (48,489 мл) при r.t. в течение 20 ч. После выпаривания реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме и получали соединение 181, (S)-(7-(3,4-диметоксифенил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(3-метилпиперазин-1-ил)метанол (1784 мг, 97%) в виде желтого твердого вещества.

Синтез соединения 210



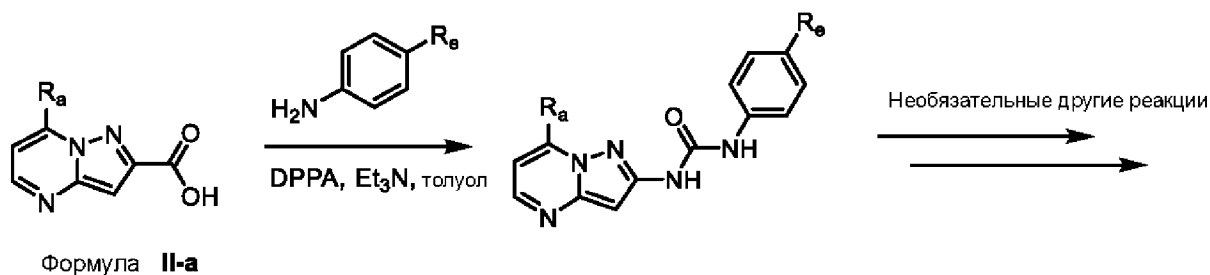
[00386] Соединение 181 (1784 мг, 4,688 ммоль), бензоилхлорид (986 мг, 7,016 ммоль), TEA (2366 мг, 23,385 ммоль), DMAP (6 мг, 0,01 экв.) объединяли в DCM при r.t. в течение 14 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали. Реакционную смесь очищали с помощью MPLC. Неочищенную смесь делали твердой с помощью DCM и изопропилового эфира и получали соединение 210, (S)-(4-бензоил-3-метилпиперазин-1-ил)(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон (1689 мг, 74% выход) в виде желтого твердого вещества.

Синтез соединения 185

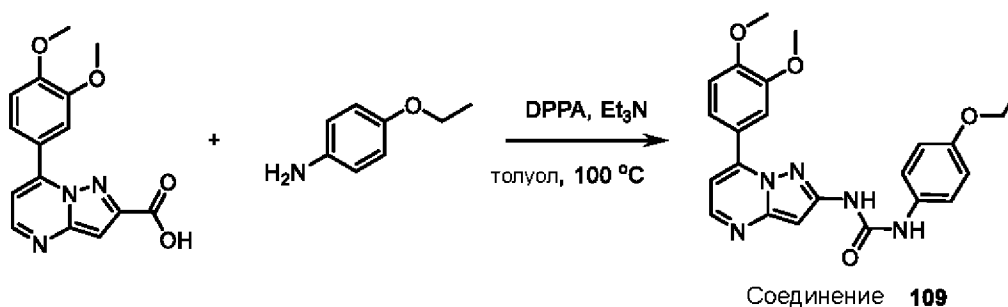


[00387] К раствору 2-(пиперазин-1-ил)пиримидина (36 мг, 0,22 ммоль) и пиридина (0,036 мл, 0,44 ммоль) в хлороформе (2 мл) по каплям добавляли 7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонилхлорид (70 мг, 0,22 ммоль), растворенный в хлороформе (2 мл), и перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EA и водным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали. Неочищенную смесь делали твердой с помощью DCM, гексана и диэтилового эфира и получали соединение 185, (7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)метанон (50 мг, 51%) в виде белого твердого вещества.

Общая методика E



Синтез соединения 109

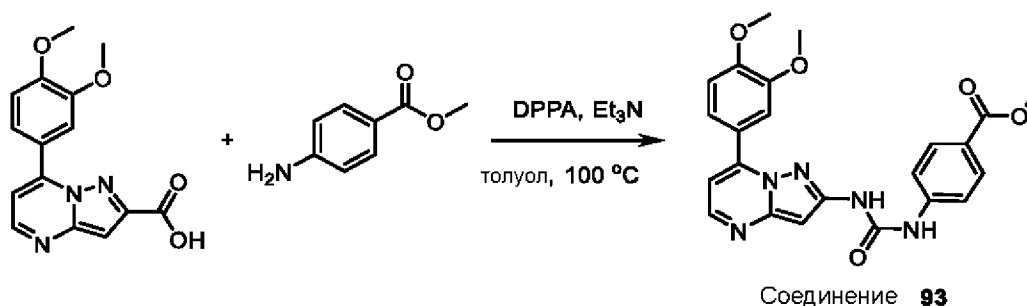


[00388] 7-(3,4-Диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновую кислоту (80 мг, 0,267 ммоль), п-фенетидин (0,023 мл, 0,178 ммоль), DPPA (0,046 мл, 0,214 ммоль), TEA (0,075 мл, 0,534 ммоль) объединяли в толуоле (1 мл). Смесь перемешивали в микроволновой печи при 100°C в течение 25 мин. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NaHCO₃. Реакционную смесь очищали с помощью MPLC. Неочищенную смесь делали твердой с помощью DCM и гексана и получали соединение 109, 1-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-3-(4-этоксифенил)мочевина (25 мг, 22% выход) в виде бледно-серого твердого вещества.

Синтез

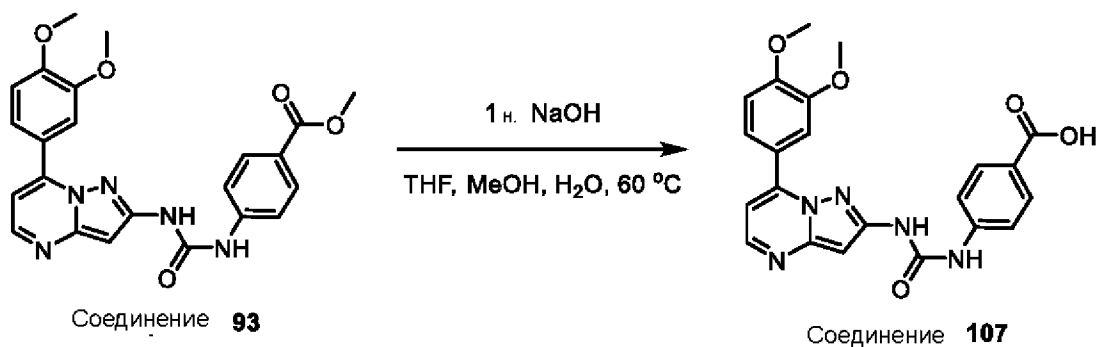
соединения

93



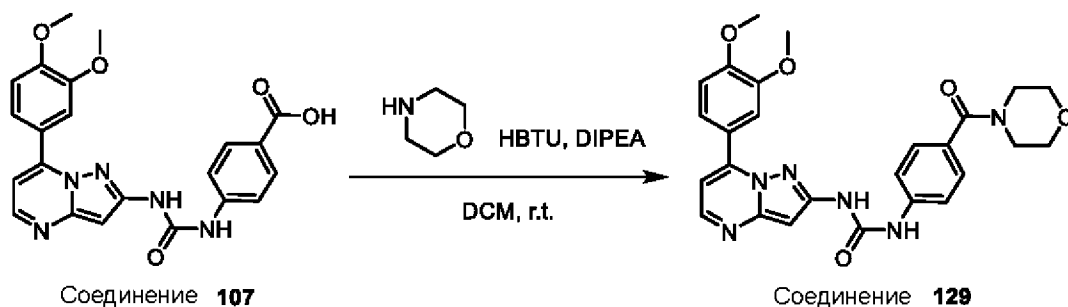
[00389] 7-(3,4-Диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновую кислоту (80 мг, 0,267 ммоль), метил-4-аминобензоат (30,3 мг, 0,200 ммоль), DPPA (0,047 мл, 0,216 ммоль), TEA (0,083 мл, 0,594 ммоль) объединяли в толуоле (1 мл). Смесь перемешивали в микроволновой печи при 100°C в течение 15 мин. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NaHCO₃. Реакционную смесь очищали с помощью MPLC. Неочищенную смесь делали твердой с помощью DCM, метанола и гексана и получали соединение 93, метил-4-(3-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)уреидо)бензоат (55,5 мг, 42% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Синтез соединения 107



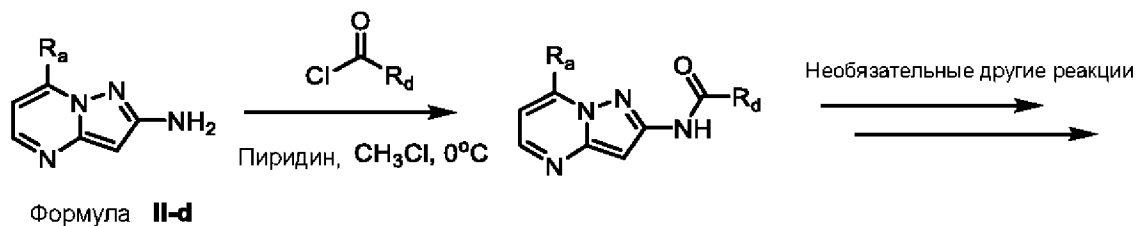
[00390] Соединение 93 (55 мг, 0,123 ммоль) растворяли в H₂O/THF/MeOH (0,5/0,8/0,4 мл), затем добавляли гидроксид натрия в H₂O (1 н., 0,246 мл) и перемешивали при 60°C в течение 7 ч. После охлаждения до 0°C смесь подкисляли путем добавления 1 н. HCl. Затем твердое вещество отфильтровывали с использованием H₂O и получали соединение 107, 4-(3-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)уреидо)бензойную кислоту (31,4 мг, 59% выход) в виде оранжевого твердого вещества.

Синтез соединения 129

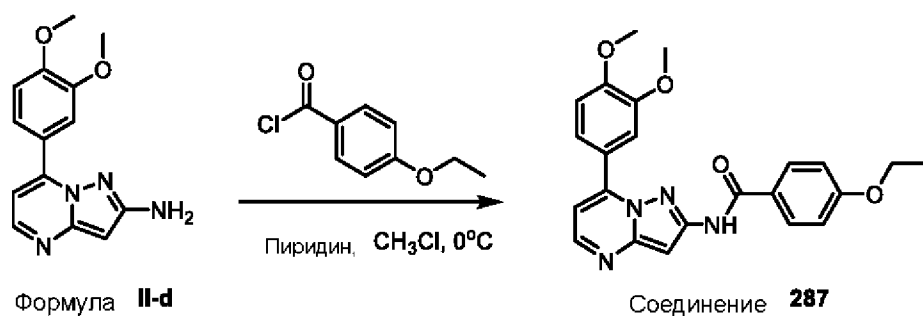


[00391] Соединение 107 (24 мг, 0,0554 ммоль), морфолин (0,005 мл, 0,0609 ммоль), HBTU (23 мг, 0,0609 ммоль), диизопропилэтиламин (0,019 мл, 0,1108 ммоль) объединяли в DCM. После перемешивания в течение 22 ч при r.t. реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и водным раствором NaHCO₃. Реакционную смесь очищали с помощью MPLC. Неочищенную смесь делали твердой с помощью DCM и гексана и получали соединение 129, 1-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-3-(4-(морфолин-4-карбонил)фенил)мочевина (16 мг, 57% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Общая методика F

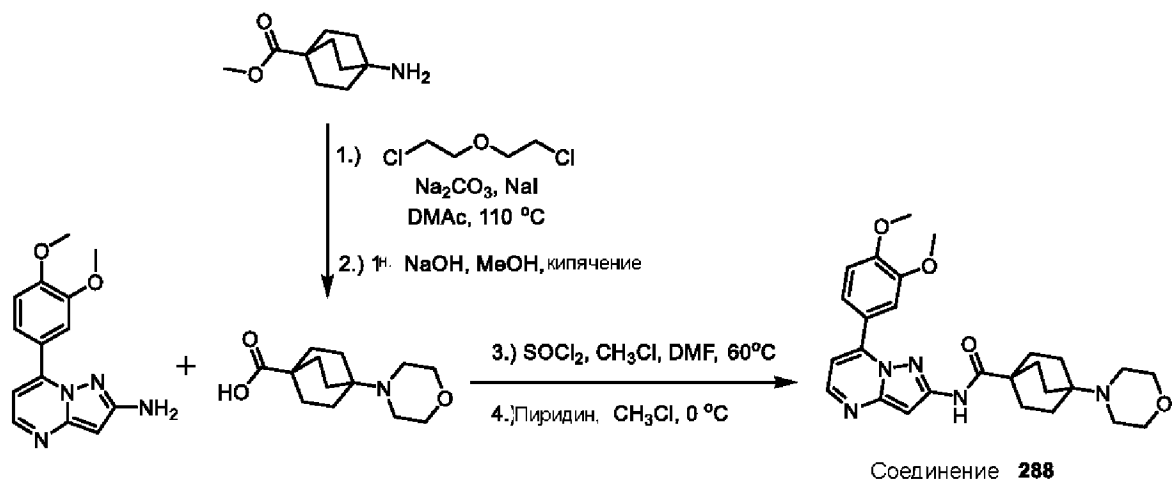


Синтез соединения 287



[00392] К раствору 7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-амина (31 мг, 0,12 ммоль) и пиридина (0,019 мл, 0,23 ммоль) в хлороформе (1 мл) по каплям добавляли 4-этоксibenzoилхлорид (21 мг, 0,12 ммоль), растворенный в хлороформе (1 мл), и перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EA и водным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали. Реакционную смесь очищали с помощью MPLC и получали соединение 287, N-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-4-этоксibenзамид в виде белого твердого вещества. (20 мг, 42%)

Синтез соединения 288



Стадия 1

[00393] Метил-4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (109 мг, 0,59 ммоль), 2-хлорэтиловый эфир (0,077 мл, 0,65 ммоль), карбонат натрия (189 мг, 1,78 ммоль) и йодид натрия (178 мг, 1,19 ммоль) объединяли в N, N-диметилацетамиде (DMAc) (2 мл) и перемешивали при 110°C. 2-Хлорэтиловый эфир (0,070 мл) добавляли дважды каждые 30 мин. Через 16 ч смесь экстрагировали с помощью DCM и H₂O. Органический слой сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали и получали метил-4-морфолинобицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (115,5 мг, 77%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2

[00394] Метил-4-морфолинобицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (143 мг, 0,56 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл), затем добавляли гидроксид натрия в H₂O (1 н., 1,130 мл) и

кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь концентрировали и получали 4-морфолинобицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту (51 мг, 38%) в виде бледно-красного твердого вещества.

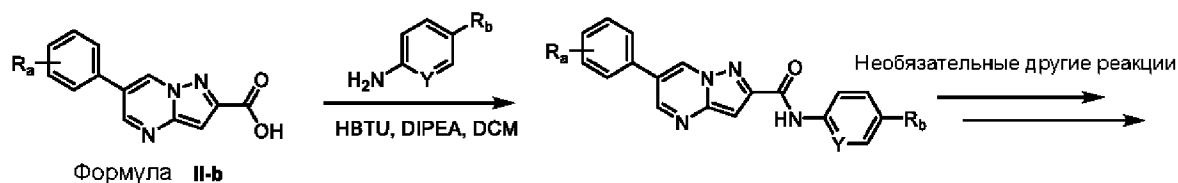
Стадия 3

[00395] К раствору 4-морфолинобицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (32 мг, 0,13 ммоль) в хлороформе (2 мл) добавляли DMF (каталитическое количество) и SOCl_2 (0,048 мл, 0,67 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали и получали 4-морфолинобицикло[2.2.2]октан-1-карбонилхлорид (34 мг, 99%).

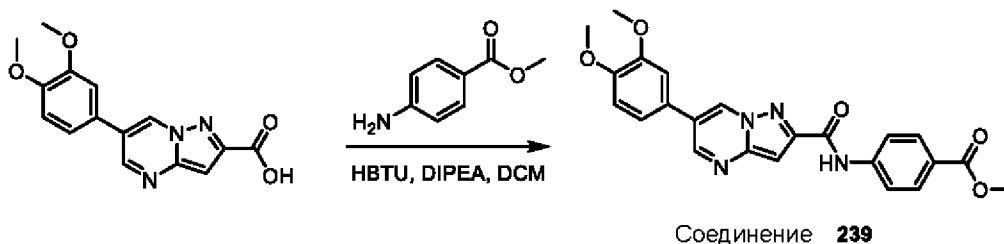
Стадия 4

[00396] К раствору 2-(пиперазин-1-ил)пиримидина (36 мг, 0,13 ммоль) и пиридина (0,054 мл, 0,67 ммоль) в хлороформе (2 мл) по каплям добавляли 4-морфолинобицикло[2.2.2]октан-1-карбонилхлорид (34 мг, 0,13 ммоль), растворенный в хлороформе (2 мл), и перемешивали в течение 2 ч при 0°C . Реакционную смесь экстрагировали с помощью EA и водным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали. Неочищенную смесь очищали с помощью MPLC и получали соединение 288, N-(7-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-4-морфолинобицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид (24,1 мг, 37%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Общая методика G

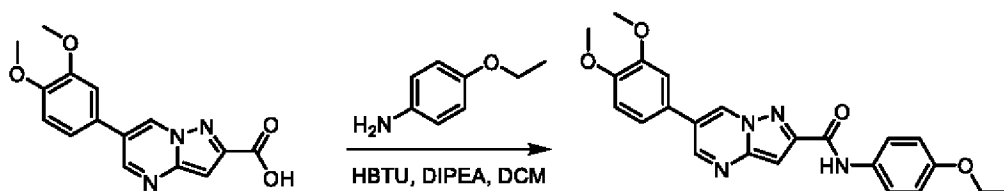


Синтез соединения 239



[00397] 6-(3,4-Диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновую кислоту (50 мг, 0,0554 ммоль), метил-4-аминобензоат (28 мг, 0,184 ммоль), HBTU (70 мг, 0,184 ммоль), диизопропилэтиламин (0,058 мл, 0,334 ммоль) объединяли в DCM. После перемешивания в течение 22 ч при r.t. реакционную смесь экстрагировали с помощью EA и водным раствором NaHCO_3 . Реакционную смесь очищали с помощью MPLC. Неочищенную смесь делали твердой с помощью DCM и гексана и получали соединение 239, метил-4-(6-(3,4-диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамидо)бензоат (12 мг, 17% выход) в виде белого твердого вещества.

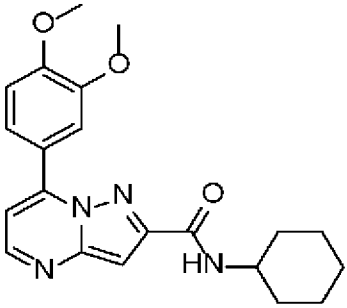
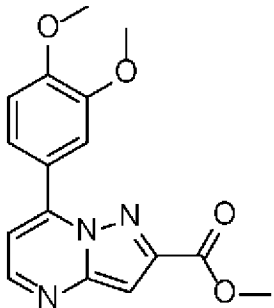
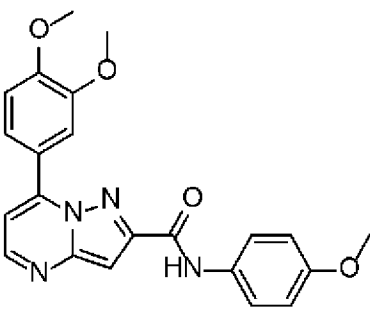
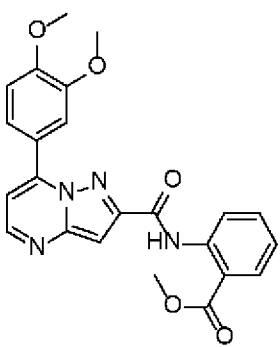
Синтез соединения 254

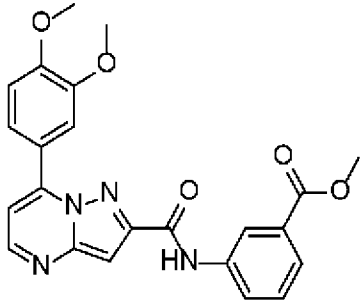
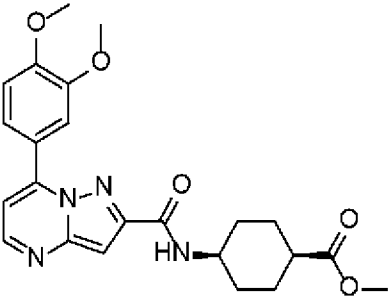
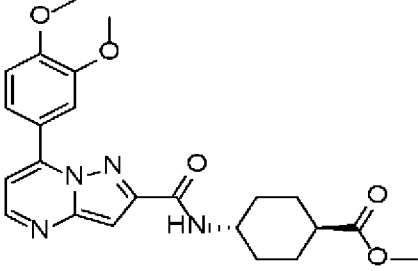
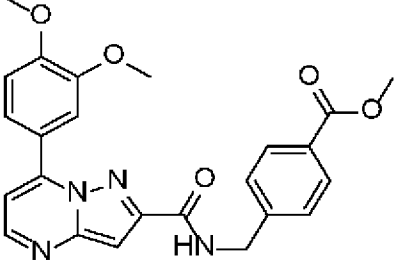
Соединение **254**

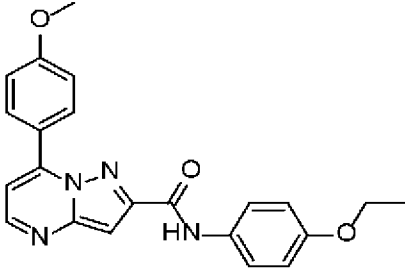
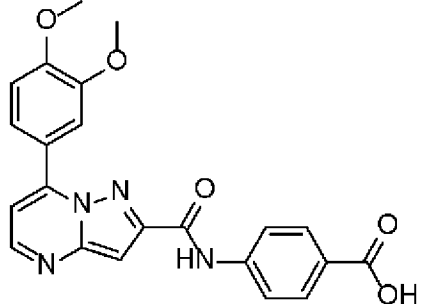
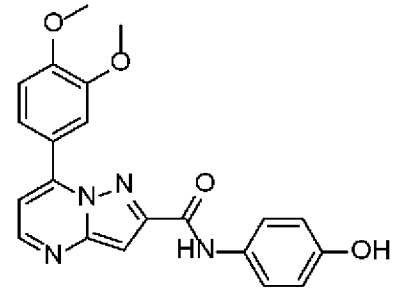
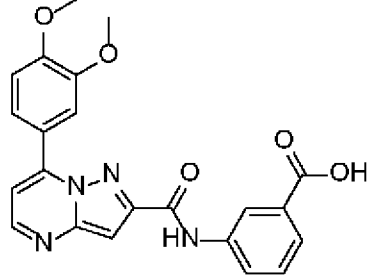
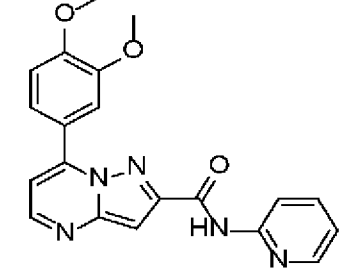
[00398] 6-(3,4-Диметоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновую кислоту (34,4 мг, 0,115 ммоль), *p*-фенетидин (0,016 мл, 0,126 ммоль), HBTU (48 мг, 0,126 ммоль), диизопропилэтиламин (0,040 мл, 0,230 ммоль) объединяли в DCM. После перемешивания в течение 22 ч при r.t. реакционную смесь экстрагировали с помощью EA и водным раствором NaHCO₃. Реакционную смесь очищали с помощью MPLC. Неочищенную смесь делали твердой с помощью DCM и гексана и получали соединение 254, 6-(3,4-диметоксифенил)-*N*-(4-этоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид (10 мг, 21% выход) в виде белого твердого вещества.

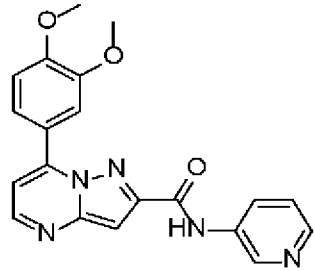
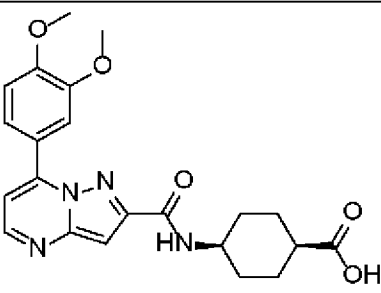
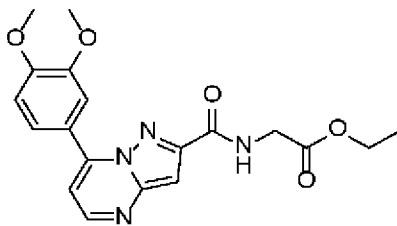
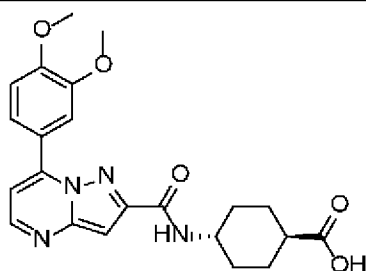
[00399] Химические структуры, некоторые характеристики и методики синтеза соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, приведены ниже в таблицах 3А и 3В.

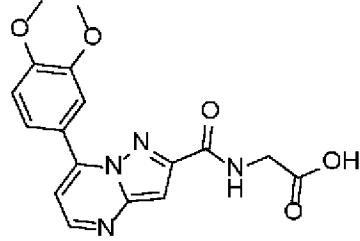
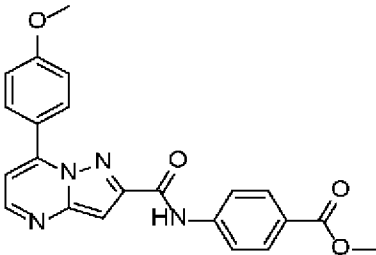
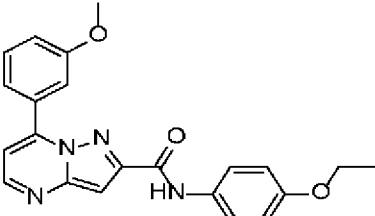
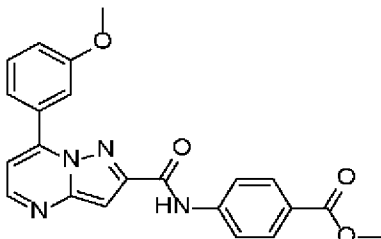
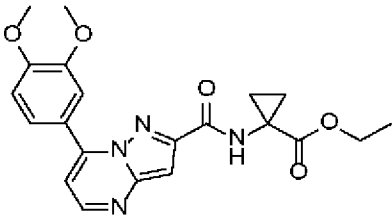
Таблица 3А - Структуры, данные характеристики и методики синтеза соединений			
Соединение	Структура	Данные характеристики	Общая методика (пример 2)
1		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,24 (s, 1H), 8,69 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, J=8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,49 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,38 (t, J=7,9 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,14 (t, J=7,4 Hz, 1H), 3,93-3,87 (m, 6H).	C

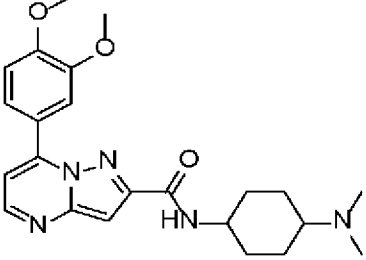
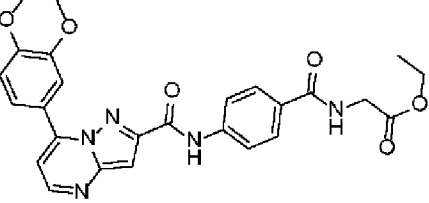
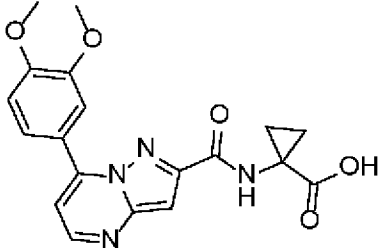
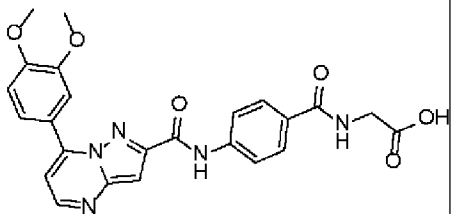
2		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,90-3,88 (m, 6H), 3,85-3,76 (m, 1H), 1,90-1,68 (m, 4H), 1,66-1,55 (m, 1H), 1,45-1,24 (m, 4H), 1,21-1,07 (m, 1H).	A
4		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,69 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,87 (dd=8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,78 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,21 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).	A (пример 1)
6		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,13 (s, 1H), 8,69 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J=9,1$ Hz, 2H), 3,92-3,89 (m, 6H), 3,76 (s, 3H).	C
7		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,52 (s, 1H), 8,87 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 8,72 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J=8,5, 2,0$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,73 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,29-7,21 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,92-3,89 (m, 6H).	C

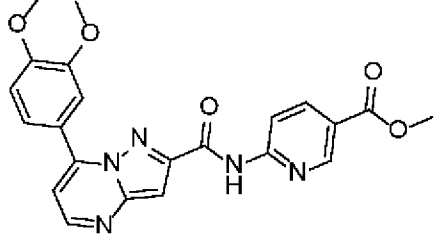
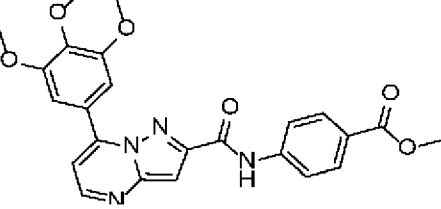
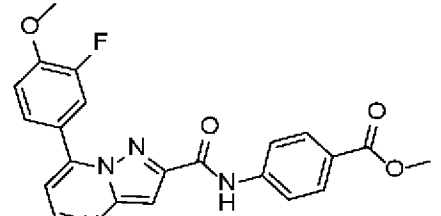
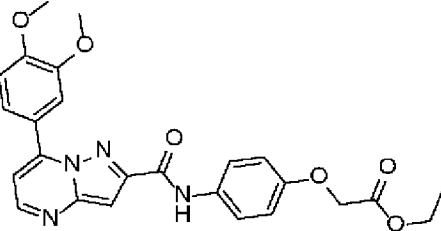
8		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,52 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,13-8,06 (m, 1H), 8,03 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,93-3,87 (m, 9H).	C
9		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,99-3,86 (m, 7H), 3,64 (s, 3H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,01-1,88 (m, 2H), 1,74-1,56 (m, 6H).	A
10		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,91-3,88 (m, 6H), 3,86-3,74 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,01-1,83 (m, 4H), 1,52-1,35 (m, 4H).	A
12		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,09 (t, $J=6,3$ Hz, 1H), 8,66 (dd, $J=4,5, 0,7$ Hz, 1H), 7,97-7,90 (m, 3H), 7,86 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 4,60 (d, $J=6,2$ Hz, 2H), 3,90-3,83 (m, 9H).	A

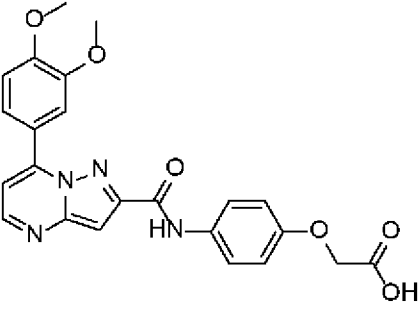
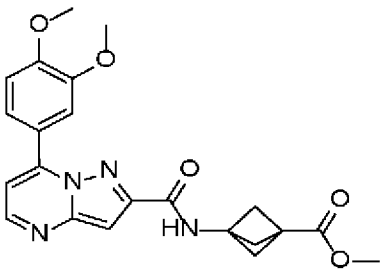
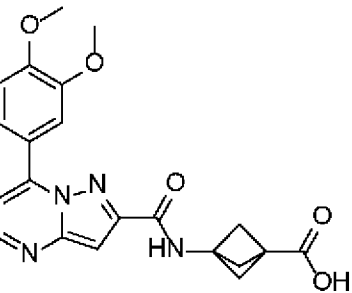
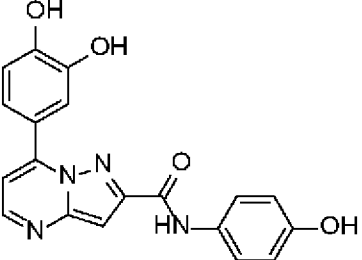
13		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,09 (s, 1H), 8,68 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,20 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J=9,1$ Hz, 2H), 4,03 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,34 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).	C
14		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,72 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,1$ Hz, 1H), 8,09-7,84 (m, 6H), 7,50 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,00-3,82 (m, 6H).	C
15		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,00 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,68 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,57 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 7,28-7,15 (m, 2H), 6,77 (d, $J=7,7$ Hz, 2H), 3,94-3,88 (m, 6H).	C
16		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,47 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,47-8,44 (m, 1H), 8,10-8,00 (m, 2H), 7,95 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,92-3,89 (m, 6H).	C
17		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,02 (s, 1H), 8,76-8,67 (m, 1H), 8,45-8,37 (m, 1H), 8,25 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,99-7,87 (m, 3H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,39 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 7,30-7,17 (m, 2H), 3,96-3,89	C

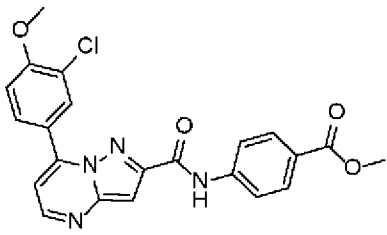
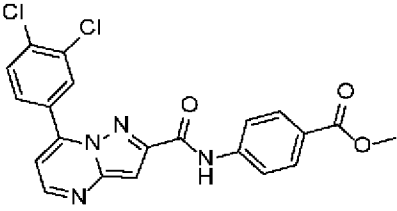
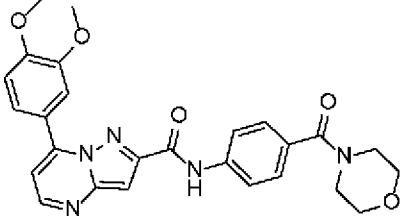
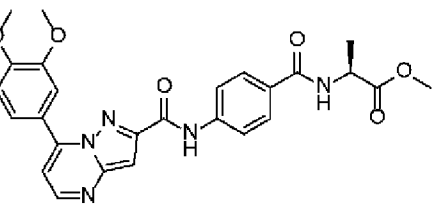
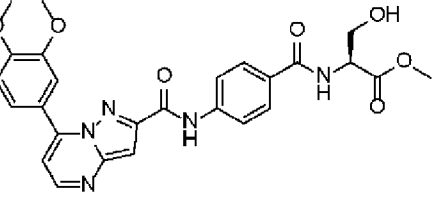
		(m, 6H).	
18		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,51 (s, 1H), 8,98 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,70 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,40-8,33 (m, 1H), 8,29-8,20 (m, 1H), 8,09-7,90 (m, 2H), 7,58-7,39 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,01-3,88 (m, 6H).	C
19		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,43 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,94-3,86 (m, $J=8,0$ Hz, 7H), 2,48-2,43 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,72-1,57 (m, 6H).	A
20		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,75 (t, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,67 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,13 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 4,06 (d, $J=6,1$ Hz, 2H), 3,91-3,87 (m, 6H), 1,21 (t, $J=7,1$ Hz, 3H).	A
21		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,06 (s, 1H), 8,64 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,92-3,87 (m, 6H), 3,82-3,73 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,02-1,85 (m, 4H), 1,52-1,35 (m, 4H).	A

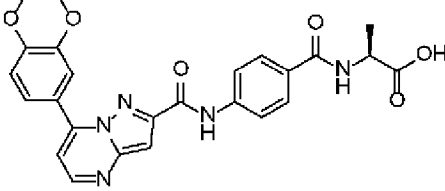
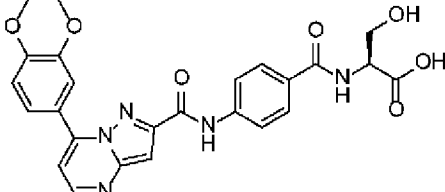
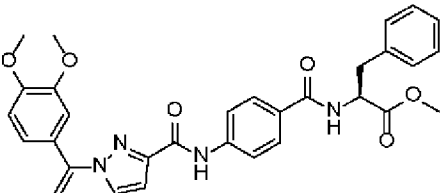
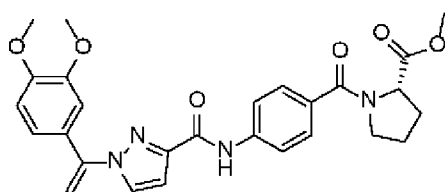
22		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,60 (t, $J=5,4$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J=0,6$ Hz, 1H), 3,98 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,92-3,86 (m, 6H).	A
23		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,56 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 8,00 (s, 4H), 7,43 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,20 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).	C
24		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,14 (s, 1H), 8,72 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,68 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,56 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,24 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 4,02 (q, $J=13,9, 6,9$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,33 (t, $J=6,9$ Hz, 3H).	C
25		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,60 (s, 1H), 8,74 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,98 (s, 4H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,57 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,24 (dd, $J=8,3, 2,5$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).	C
26		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,66 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J=8,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,23-7,12 (m, 2H),	A

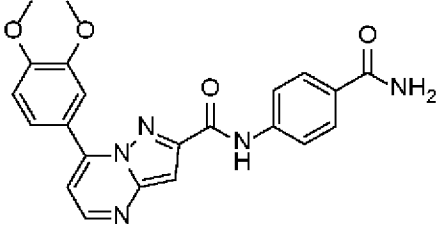
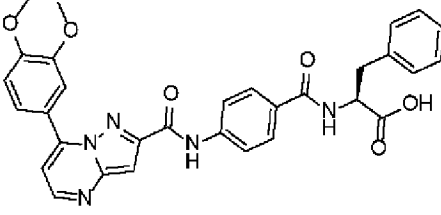
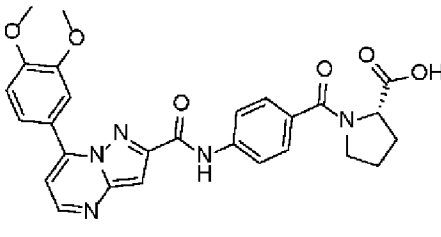
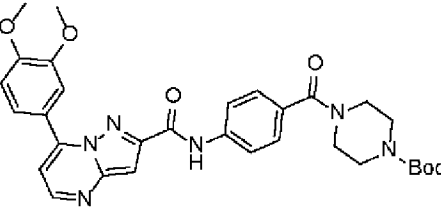
		4,10-4,03 (m, 2H), 3,93-3,87 (m, 6H), 1,51-1,46 (m, 2H), 1,25-1,20 (m, 2H), 1,13 (t, J=7,1 Hz, 3H).	
27		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,00-7,92 (m, 3H), 7,42 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,22-7,14 (m, 2H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,93-3,85 (m, 6H), 2,30-2,08 (m, 7H), 1,86-1,68 (m, 4H), 1,65-1,48 (m, 4H).	A
28		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,50 (s, 1H), 8,89 (t, J=5,8 Hz, 1H), 8,71 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,03 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,97-7,88 (m, 5H), 7,50 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2H), 4,00 (d, J=5,8 Hz, 2H), 3,95-3,87 (m, 6H), 1,22 (t, J=7,1 Hz, 3H).	C
29		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,65 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,99 (dd, J=8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,91-3,87 (m, 6H), 1,47-1,39 (m, 2H), 1,22-1,15 (m, 2H).	A
30		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,59 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,79 (t, J=5,9 Hz, 1H), 8,71 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,03 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,98-7,87 (m, 5H), 7,50 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,96-3,87 (m, 8H).	C

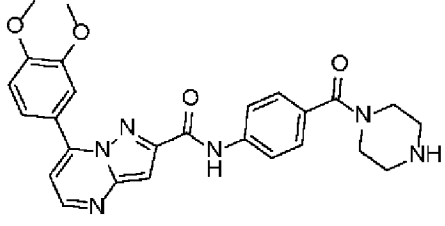
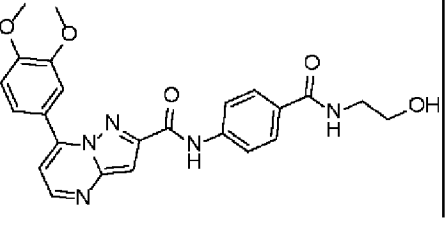
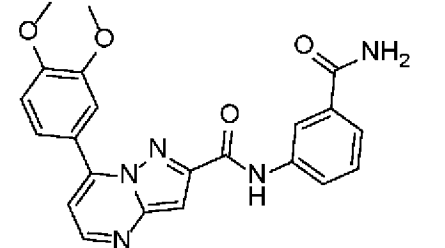
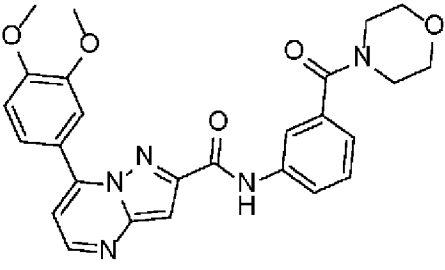
31		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,73 (s, 1H), 8,97 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 8,39 (dd, $J=8,7, 2,2$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J=8,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,21-7,07 (m, 2H), 4,13-4,03 (m, 6H), 3,97 (s, 3H).	B
32		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,64 (s, 1H), 8,74 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,04-7,92 (m, 4H), 7,67 (s, 2H), 7,57 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,96-3,88 (m, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).	C
33		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,64 (s, 1H), 8,72 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J=12,8, 2,2$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 8,00 (s, 4H), 7,51 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).	C
34		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,18 (s, 1H), 8,68 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=9,1$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J=9,1$ Hz, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,18 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,96-3,87 (m, 6H), 1,22 (t, $J=7,1$ Hz, 3H).	C

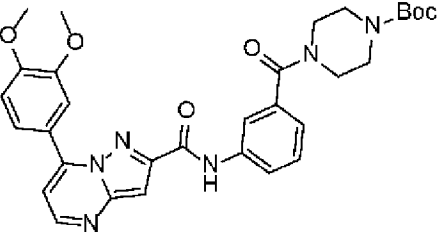
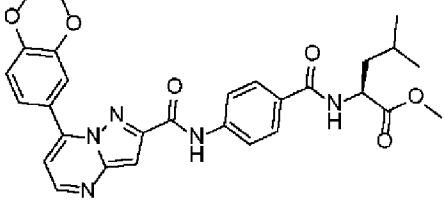
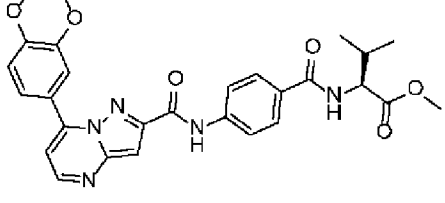
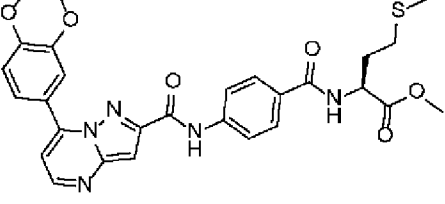
35		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,07 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,68 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=8,5$, 1,9 Hz, 1H), 7,94 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,93-3,87 (m, 6H).	C
36		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,64 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J=8,5$, 2,1 Hz, 1H), 7,80 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,91-3,86 (m, 6H), 3,63 (s, 3H), 2,36 (s, 6H).	B
37		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,49 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,64 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J=8,5$, 2,1 Hz, 1H), 7,80 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,93-3,87 (m, 6H), 2,32 (s, 6H).	B
38		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,89 (s, 1H), 9,74-9,06 (m, 3H), 8,61 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J=8,4$, 2,3 Hz, 1H), 7,56 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,96 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J=8,9$ Hz, 2H).	C

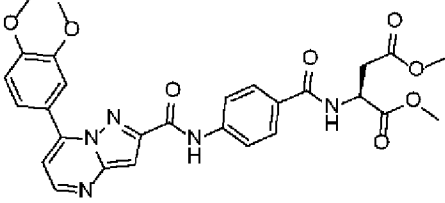
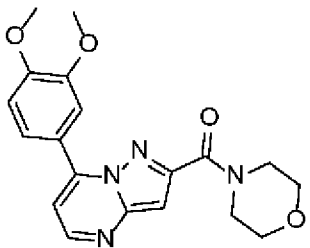
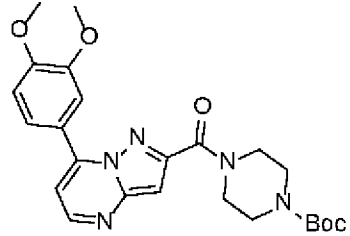
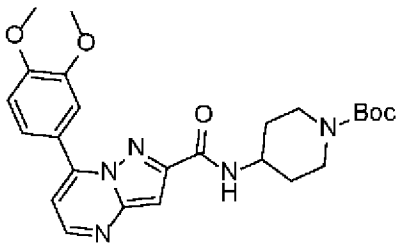
39		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,60 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,50-8,33 (m, 2H), 8,09-7,90 (m, 4H), 7,50 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).	C
40		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,58 (s, 1H), 8,77 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,99 (s, 4H), 7,93 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 3,85 (s, 3H).	C
41		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,43 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,93-3,87 (m, 6H), 3,67-3,39 (m, 8H).	C
42		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,49 (s, 1H), 8,77-8,64 (m, 2H), 8,03 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,99-7,84 (m, 5H), 7,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,57-4,41 (m, 1H), 3,95-3,83 (m, 6H), 3,66 (s, 3H), 1,42 (d, $J=7,3$ Hz, 3H).	C
43		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,49 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 8,09-7,99 (m, 1H), 7,99-7,88 (m, 5H), 7,51 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,34 (s,	C

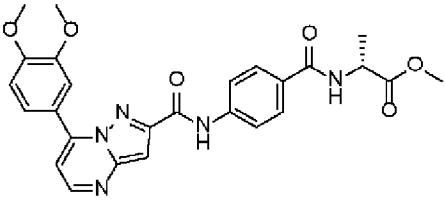
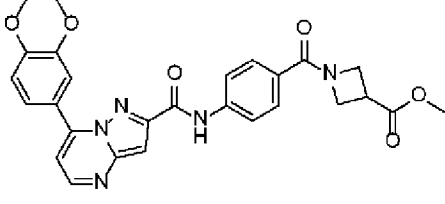
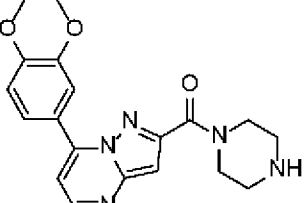
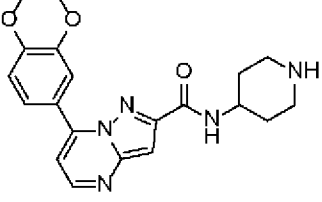
		1H), 7,23 (d, J=8,6 Hz, 1H), 5,07 (t, J=6,1 Hz, 1H), 4,64-4,40 (m, 1H), 3,98-3,87 (m, 6H), 3,81 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H).	
44		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,53 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,71 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,58 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,09-8,00 (m, 1H), 8,00-7,84 (m, 5H), 7,50 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,54-4,29 (m, 1H), 4,00-3,71 (m, 6H), 1,41 (d, J=7,3 Hz, 3H).	C
45		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,64 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,70 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,32 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,02 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,99-7,85 (m, 5H), 7,49 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,56-4,36 (m, 1H), 3,98-3,85 (m, 6H), 3,85-3,67 (m, 2H).	C
46		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,48 (s, 1H), 8,79 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,71 (d, J=4,2 Hz, 1H), 8,08-7,77 (m, 6H), 7,50 (d, J=4,3 Hz, 1H), 7,40-7,14 (m, 7H), 4,73-4,57 (m, 1H), 4,02-3,80 (m, 6H), 3,65 (s, 3H), 3,24-3,03 (m, 2H).	C
47		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,53-10,31 (m, 1H), 8,71 (d, J=4,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,99-7,81 (m, 3H), 7,68-7,36 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,57-4,42 (m, 1H), 3,99-	C

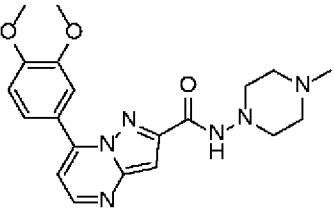
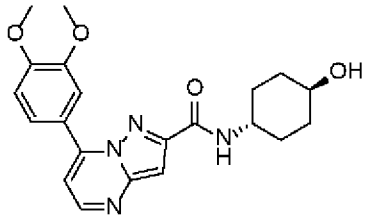
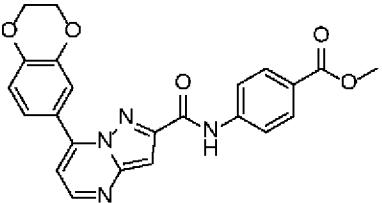
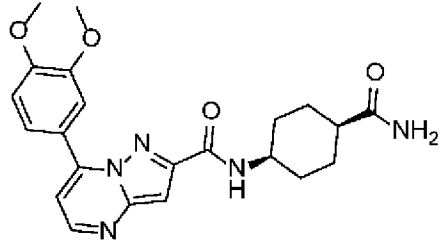
		3,81 (m, 6H), 3,74-3,41 (m, 5H), 2,37-2,21 (m, 1H), 2,03-1,73 (m, 3H).	
48		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,46 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,94-7,87 (m, 5H), 7,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,94-3,87 (m, 6H).	C
49		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,77 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,12-7,72 (m, 6H), 7,50 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,39-7,07 (m, 7H), 4,62 (s, 1H), 4,06-3,66 (m, 6H), 3,24-3,04 (m, 2H).	C
50		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,53 (s, 1H), 10,56-10,40 (m, 1H), 8,70 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,97-7,78 (m, 3H), 7,65-7,37 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,48-4,35 (m, 1H), 4,05-3,76 (m, 6H), 3,68-3,45 (m, 2H), 2,38-2,10 (m, 1H), 2,05-1,66 (m, 3H).	C
51		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,45 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,92-3,88 (m, 6H), 3,61-3,35 (m, 8H), 1,41 (s, 9H).	C

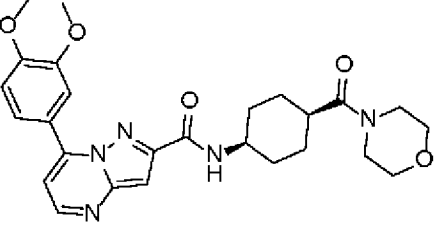
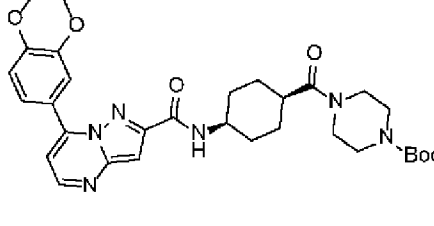
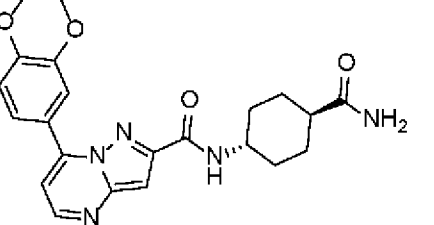
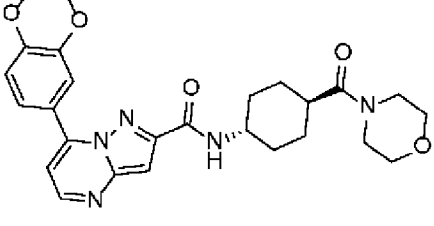
52		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,49 (s, 1H), 9,46 (s, 2H), 8,70 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,53-7,48 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,92-3,86 (m, 6H), 3,81-3,64 (m, 4H), 3,21-3,09 (m, 4H).	C
53		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,00 (s, 1H), 8,63 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,89-7,75 (m, 5H), 7,75-7,67 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,14 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,11-4,00 (m, 6H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,71-3,65 (m, 2H).	C
54		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,61 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00-7,92 (m, 1H), 7,91-7,80 (m, 3H), 7,54 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 3,83-3,78 (m, 6H).	C
55		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,42 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,93-7,86 (m, 2H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H), 3,94-3,87 (m, 6H), 3,74-3,35 (m, 8H).	C

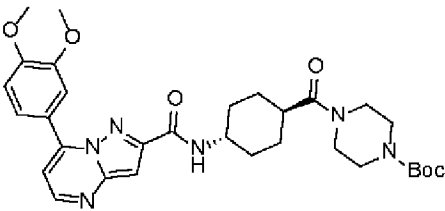
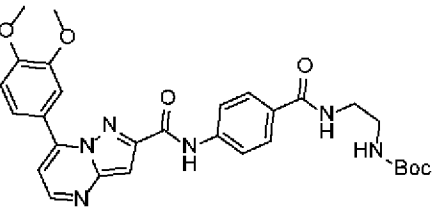
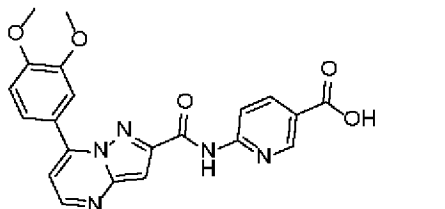
56		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,94 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (dd, $J=8,4, 2,1$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,21 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,87-3,39 (m, 8H), 1,49 (s, 9H).	C
57		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,48 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,65 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,99-7,84 (m, 5H), 7,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,59-4,40 (m, 1H), 3,97-3,77 (m, 6H), 3,66 (s, 3H), 1,86-1,66 (m, 2H), 1,63-1,54 (m, 1H), 0,94 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,90 (d, $J=6,4$ Hz, 3H).	C
58		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,48 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 8,00-7,84 (m, 5H), 7,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,30 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 3,97-3,82 (m, 6H), 3,67 (s, 3H), 2,27-2,10 (m, 1H), 1,00 (d, $J=6,7$ Hz, 3H), 0,95 (d, $J=6,8$ Hz, 3H).	C
59		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,48 (s, 1H), 8,78-8,62 (m, 2H), 8,10-7,81 (m, 6H), 7,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,59 (dd, $J=14,3, 7,2$ Hz, 1H), 3,97-3,83 (m, 6H),	C

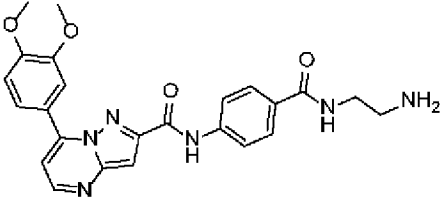
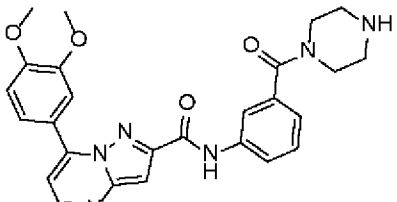
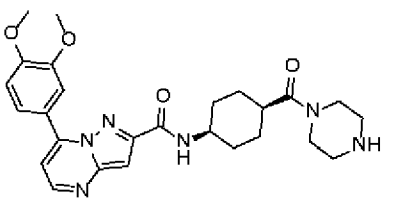
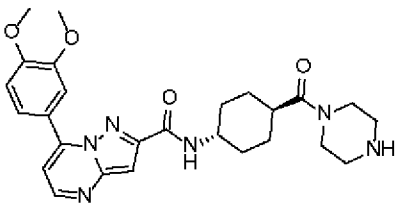
		3,67 (s, 3H), 2,70-2,53 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 5H).	
60		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,49 (s, 1H), 8,85 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,07-7,99 (m, 1H), 7,99-7,91 (m, 3H), 7,91-7,83 (m, 2H), 7,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,91-4,77 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 6H), 3,66 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,03-2,91 (m, 1H), 2,91-2,76 (m, 1H).	C
61		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,94-3,78 (m, 8H), 3,73-3,64 (m, 4H), 3,63-3,51 (m, 2H).	D
62		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J=8,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,93-3,78 (m, 8H), 3,73-3,61 (m, 2H), 3,50-3,41 (m, 2H), 3,39-3,34 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).	D
63		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J=8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,09-3,83 (m, 9H), 2,99-2,74 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,61-1,32 (m,	A

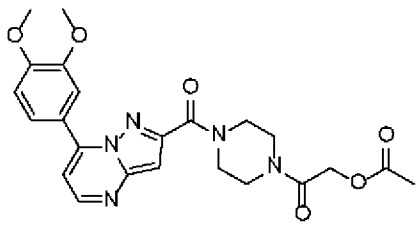
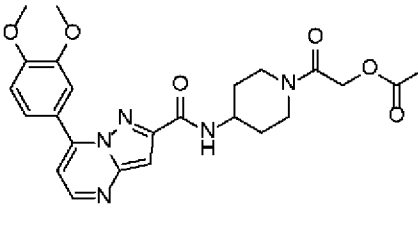
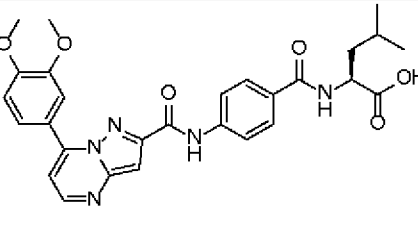
		11H).	
64		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,49 (s, 1H), 8,84-8,56 (m, 2H), 8,19-7,73 (m, 6H), 7,68-7,43 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 4,61-4,35 (m, 1H), 4,13-3,78 (m, 6H), 3,66 (s, 3H), 1,42 (d, $J=6,6$ Hz, 3H).	C
65		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,49 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,10-8,00 (m, 1H), 8,00-7,83 (m, 3H), 7,68 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,63-4,48 (m, 1H), 4,48-4,35 (m, 1H), 4,35-4,19 (m, 1H), 4,18-4,00 (m, 1H), 3,97-3,82 (m, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,66-3,52 (m, 1H).	C
66		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,25 (s, 2H), 8,68 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,41 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,23-4,03 (m, 2H), 3,98-3,76 (m, 8H), 3,36-3,09 (m, 4H).	D
67		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,98-8,83 (m, 1H), 8,81-8,68 (m, 1H), 8,66 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,18-4,04 (m, 1H), 3,93-3,86 (m, 6H), 3,31 (d, $J=12,2$ Hz, 2H), 3,09-2,95 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 2H),	A

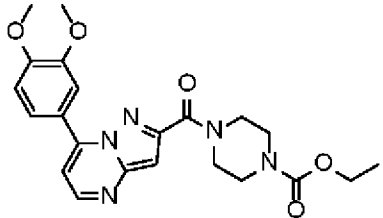
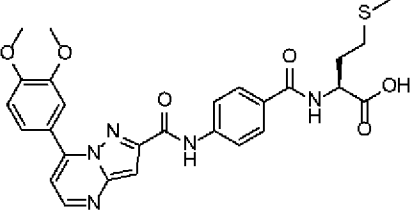
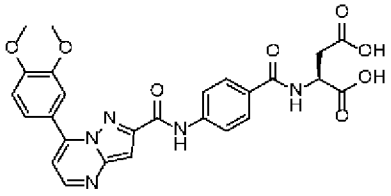
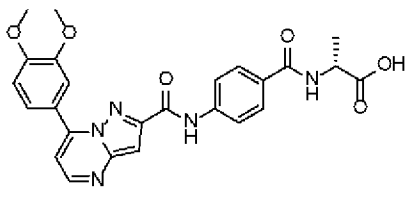
		1,91-1,76 (m, 2H).	
68		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,36 (s, 1H), 8,65 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J=8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,95-3,69 (m, 6H), 3,00-2,74 (m, 4H), 2,49-2,34 (m, 4H), 2,19 (s, 3H).	A
69		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J=8,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,57 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 3,96-3,84 (m, 6H), 3,83-3,67 (m, 1H), 3,50-3,36 (m, 1H), 1,92-1,76 (m, 4H), 1,51-1,37 (m, 2H), 1,34-1,18 (m, 2H).	A
70		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,59 (s, 1H), 8,68 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,03-7,92 (m, 4H), 7,91-7,82 (m, 2H), 7,41 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,12 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,46-4,14 (m, 4H), 3,86 (s, 3H).	C
71		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,43 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,06-3,95 (m, 1H), 3,94-3,85 (m, 6H), 2,31-2,21 (m, 1H), 1,87-1,70 (m, 4H), 1,70-1,48 (m, 4H).	A

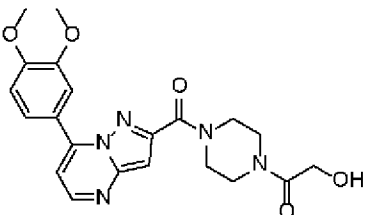
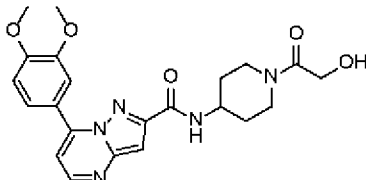
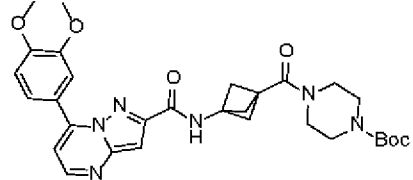
72		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,95-7,87 (m, 2H), 7,44 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,11- 4,03 (m, 1H), 3,92-3,86 (m, 6H), 3,62-3,40 (m, 8H), 2,78-2,69 (m, 1H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,76-1,63 (m, 4H), 1,61-1,51 (m, 2H).	A
73		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,95-7,85 (m, 2H), 7,44 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,11- 4,03 (m, 1H), 3,93-3,86 (m, 6H), 3,52-3,39 (m, 4H), 3,32-3,25 (m, 4H), 2,78-2,71 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 4H), 1,62- 1,51 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).	A
74		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,26-7,17 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,94-3,86 (m, 6H), 3,83-3,70 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,95-1,75 (m, 4H), 1,51-1,33 (m, 4H).	A
75		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J=8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,92- 3,87 (m, 6H), 3,87-3,72 (m, 1H),	A

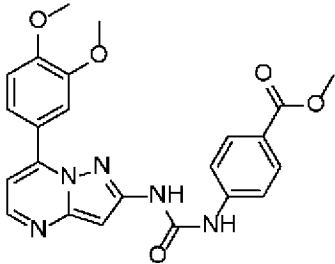
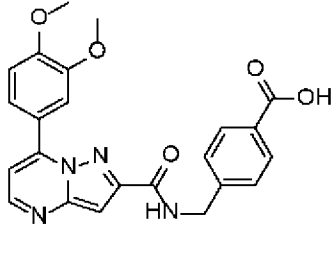
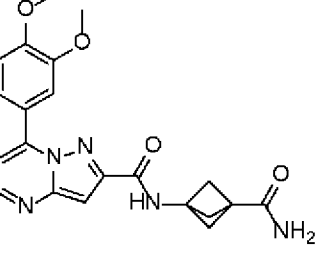
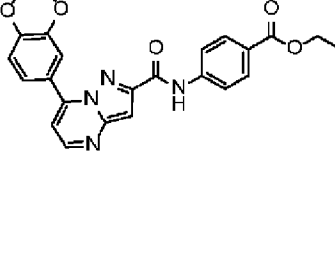
		3,66-3,37 (m, 8H), 2,59-2,52 (m, 1H), 1,99-1,66 (m, 4H), 1,55-1,39 (m, 4H).	
76		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,65 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,89 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,93-3,87 (m, 6H), 3,86-3,70 (m, 1H), 3,55-3,39 (m, 4H), 3,33-3,24 (m, 4H), 2,60-2,54 (m, 1H), 1,99-1,65 (m, 4H), 1,56-1,45 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).	A
77		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,45 (s, 1H), 8,70 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,40 (t, J=5,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,94-7,82 (m, 4H), 7,50 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,92 (t, J=5,5 Hz, 1H), 3,93-3,86 (m, 6H), 3,31-3,25 (m, 2H), 3,15-3,07 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).	C
78		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,19 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,72 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,31-8,18 (m, 2H), 7,97 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,92 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,25 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,95-3,89 (m, 6H).	B

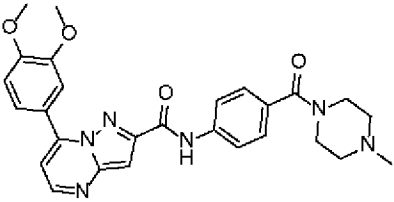
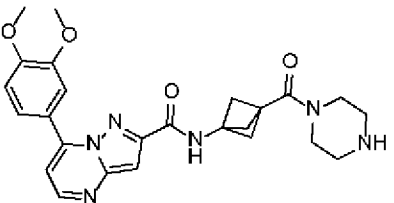
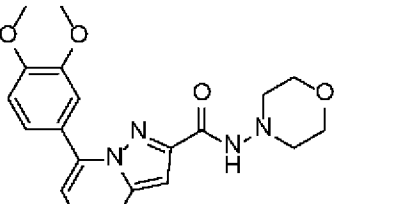
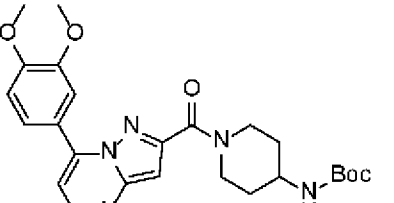
79		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,50 (s, 1H), 8,73-8,64 (m, 2H), 8,13-7,85 (m, 9H), 7,51 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,93-3,87 (m, 6H), 3,56-3,49 (m, 2H), 3,04-2,96 (m, 2H).	C
80		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,40 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,92-7,84 (m, 2H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,16-7,09 (m, 1H), 3,93-3,88 (m, 6H), 3,42-3,17 (m, 4H), 2,81-2,59 (m, 4H).	C
81		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,92- 3,84 (m, 6H), 3,84-3,71 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 4H), 2,74-2,58 (m, 4H), 2,57-2,53 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,54- 1,39 (m, 4H).	A
82		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,11- 4,03 (m, 1H), 3,92-3,86 (m, 6H), 3,43-3,36 (m, 4H), 2,74-2,58 (m, 4H).	A

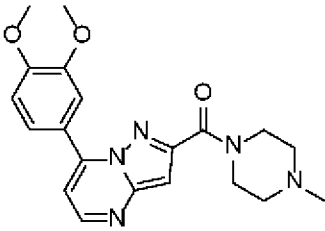
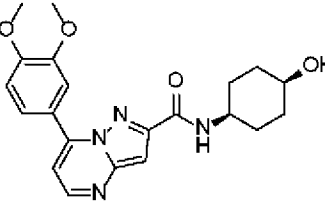
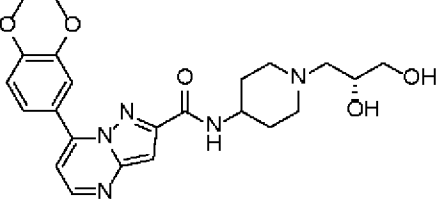
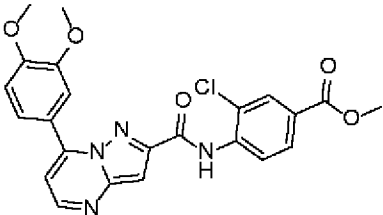
		5H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,73-1,62 (m, 4H), 1,59-1,48 (m, 2H).	
83		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,67 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,84 (t, J=9,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,46-7,34 (m, 1H), 7,21 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,88-4,71 (m, 2H), 3,89-3,83 (m, 8H), 3,77-3,61 (m, 2H), 3,60-3,45 (m, 4H), 2,09 (s, 3H).	D
84		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,65 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J=8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,90-4,68 (m, 2H), 4,36-4,22 (m, 1H), 4,18-4,05 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 6H), 3,81-3,66 (m, 1H), 3,17-3,07 (m, 1H), 2,82-2,69 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,92-1,77 (m, 2H), 1,67-1,40 (m, 2H).	A
85		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,56 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,71 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,52 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,02 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 4H), 7,50 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,54-4,32 (m, 1H), 3,99-3,72 (m, 6H), 1,88-1,65 (m, 2H), 1,65-1,51 (m, 1H), 0,94 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,4 Hz, 3H).	C

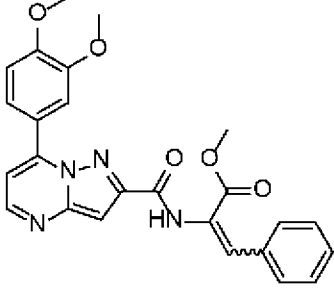
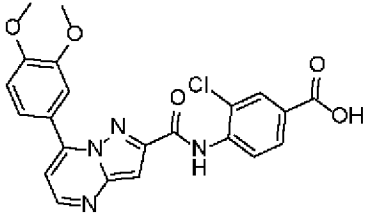
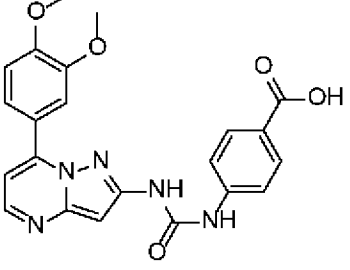
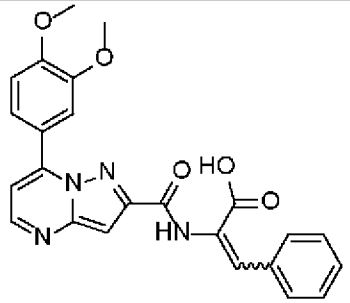
86		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,63 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,95-7,84 (m, 4H), 7,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,39-4,10 (m, 1H), 4,00-3,75 (m, 6H), 2,31-1,97 (m, 1H), 1,04-0,92 (m, 6H).	C
87		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,67 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,95-7,89 (m, 4H), 7,51 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,53 (dd, $J=14,4, 7,7$ Hz, 1H), 3,96-3,85 (m, 6H), 2,67-2,53 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 5H).	C
88		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,69 (s, 2H), 10,49 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,66 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,98-7,85 (m, 5H), 7,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29-7,14 (m, 1H), 4,81-4,53 (m, 1H), 4,01-3,70 (m, 6H), 2,93-2,79 (m, 1H), 2,78-2,57 (m, 1H).	C
89		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,54 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,95-7,86 (m, 4H), 7,51 (d, $J=4,5$ Hz,	C

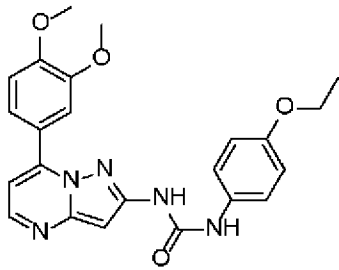
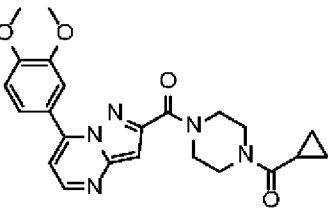
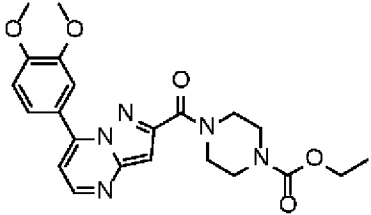
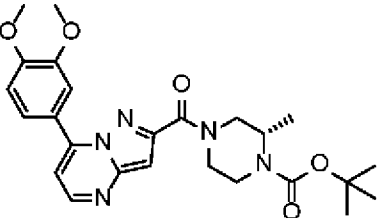
		1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (d, J=8,7 Hz, 1H), 4,50-4,35 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 6H), 1,41 (d, J=7,3 Hz, 3H).	
90		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,67 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,68 (t, J=5,4 Hz, 1H), 4,21-4,05 (m, 2H), 3,95-3,78 (m, 8H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,56-3,45 (m, 2H), 3,45-3,37 (m, 1H).	D
91		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,65 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,26 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,92 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,53 (t, J=5,4 Hz, 1H), 4,41-4,26 (m, 1H), 4,20-4,00 (m, 3H), 3,96-3,82 (m, 6H), 3,77-3,63 (m, 1H), 3,14-3,00 (m, 1H), 2,77 (t, J=12,4 Hz, 1H), 1,84 (d, J=11,8 Hz, 2H), 1,64-1,41 (m, 2H).	A
92		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,65 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,97 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,92-3,84 (m, 6H), 3,60-3,52 (m, 2H), 3,46-3,40 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 3,32-3,25 (m, 2H), 2,41 (s, 6H), 1,42 (s,	B

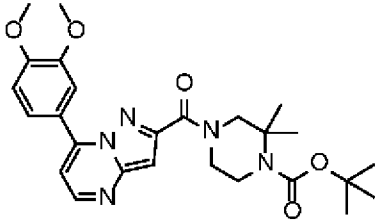
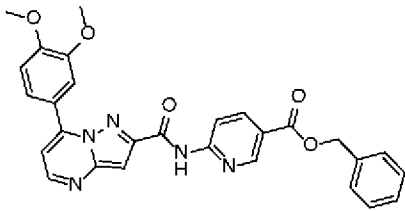
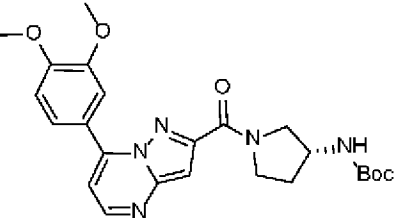
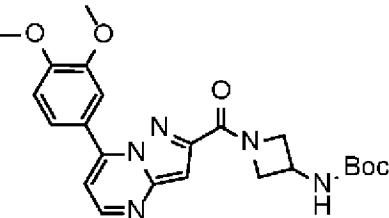
		9H).	
93		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,81 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,83 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,24-7,13 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 3,92-3,85 (m, 6H), 3,83 (s, 3H).	E
94		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,87 (s, 1H), 9,08 (t, $J=6,3$ Hz, 1H), 8,66 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,49-7,39 (m, 3H), 7,23-7,14 (m, 2H), 4,59 (d, $J=6,2$ Hz, 2H), 3,90-3,84 (m, 6H).	A
95		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,65 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J=8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,92-3,86 (m, 6H), 2,26 (s, 6H).	B
96		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,65 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,92-3,87 (m, 6H), 3,61-3,53 (m, 6H), 3,48-3,42 (m, 2H), 2,41 (s, 6H).	B

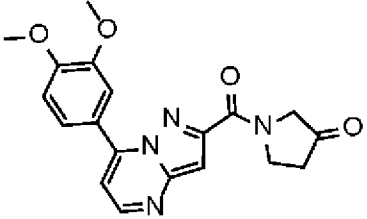
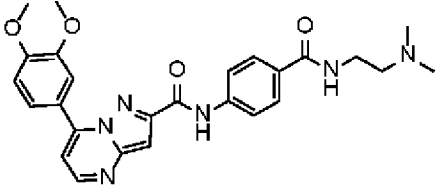
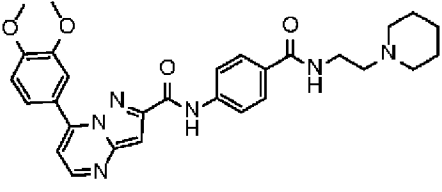
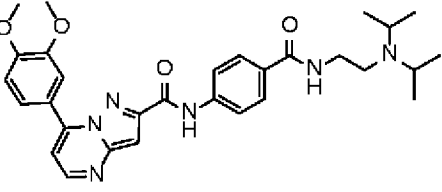
97		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,44 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,94-3,85 (m, 6H), 3,68-3,37 (m, 4H), 2,44-2,27 (m, 4H), 2,22 (s, 3H).	C
98		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,65 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J=8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,92-3,85 (m, 6H), 3,51-3,35 (m, 4H), 2,70-2,59 (m, 4H), 2,39 (s, 6H).	B
99		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,50 (s, 1H), 8,65 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,01-7,86 (m, 2H), 7,44 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,95-3,80 (m, 6H), 3,74-3,60 (m, 4H), 3,00-2,82 (m, 4H).	A
100		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,92 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 4,44-4,24 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,65-3,48 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,04-2,92 (m, 1H), 2,91-2,83 (m, 2H), 1,88-1,69 (m, 2H),	D

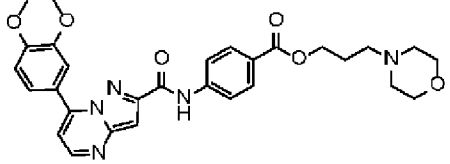
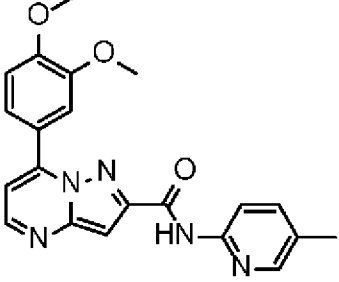
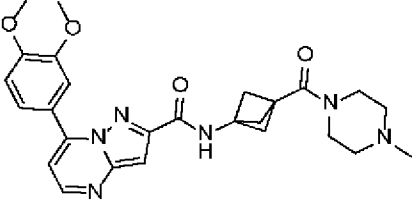
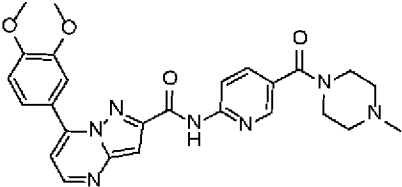
		1,39 (s, 9H).	
101		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,85-7,74 (m, 2H), 7,38 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,83-3,77 (m, 2H), 3,72-3,61 (m, 2H), 2,43-2,35 (m, 2H), 2,35-2,28 (m, 2H), 2,21 (s, 3H).	D
102		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,03-7,95 (m, 2H), 7,92 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,41 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 3,93-3,79 (m, 7H), 3,79-3,71 (m, 1H), 1,88-1,72 (m, 2H), 1,72-1,46 (m, 6H).	A
103		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J=8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,92-3,86 (m, 6H), 3,86-3,71 (m, 1H), 3,64-3,51 (m, 1H), 2,98-2,78 (m, 2H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,15-2,01 (m, 2H), 1,84-1,70 (m, 2H), 1,70-1,56 (m, 2H).	A
104		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,92 (s, 1H), 8,81 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 8,64 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J=8,6, 1,9$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J=8,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,45	B

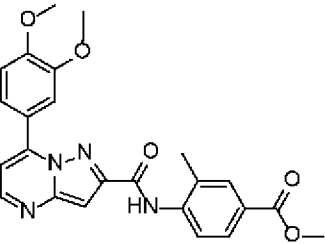
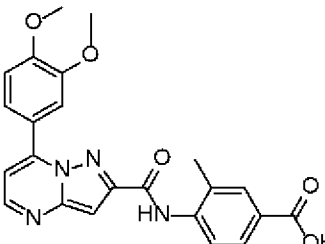
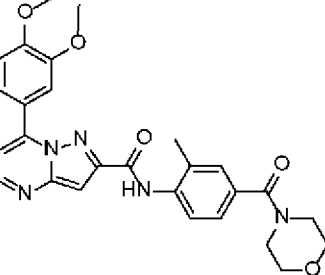
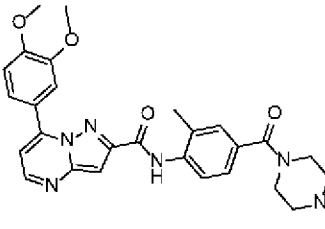
		(s, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,95 (s, 3H).	
105		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,05 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,78-7,70 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,40-7,36 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,17 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).	A
106		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,97 (s, 1H), 8,74 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,97-7,91 (m, 2H), 7,85 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,94-3,86 (m, 6H).	B
107		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,83 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,49 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,59 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 3,91-3,85 (m, 6H).	E
108		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,88 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,69 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,74-7,67 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,38-7,33 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,18 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).	A

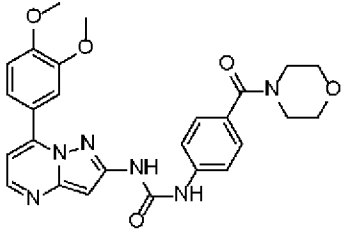
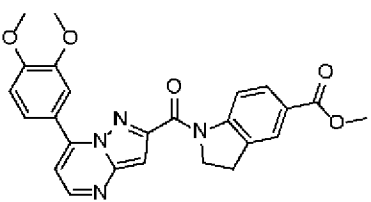
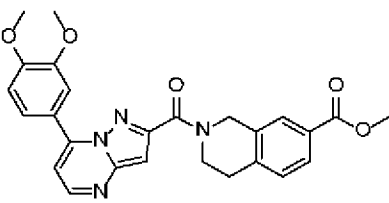
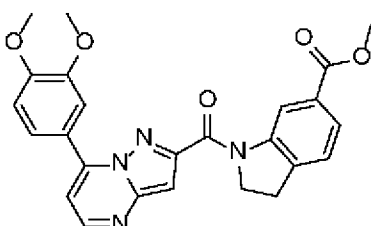
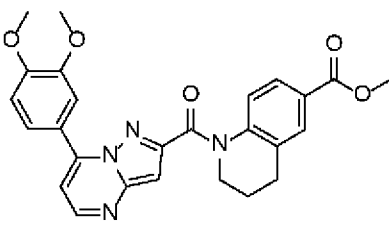
109		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,55 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,47 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 2H), 6,91-6,84 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 3,99 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 1,32 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).	E
110		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,92-7,80 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,21 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,98-3,44 (m, 14H), 2,12-1,89 (m, 1H), 0,85-0,59 (m, 4H).	D
111		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,07 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,93-3,78 (m, 8H), 3,74-3,61 (m, 2H), 3,53-3,46 (m, 2H), 3,44-3,37 (m, 2H), 1,20 (t, $J=6,8$ Hz, 3H).	D
112		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,87-7,64 (m, 2H), 7,39 (dd, $J=7,8, 4,5$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J=8,4, 4,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J=21,4$ Hz, 1H), 4,51-4,02 (m, 3H), 3,93-3,63 (m, 7H), 3,26-2,86 (m, 3H), 1,41 (d, $J=2,2$ Hz, 9H), 1,05 (dd, $J=33,4, 6,7$ Hz, 3H).	D

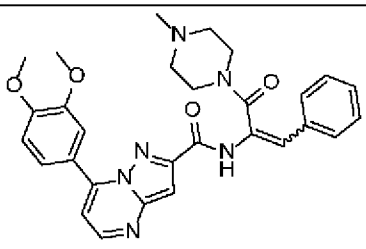
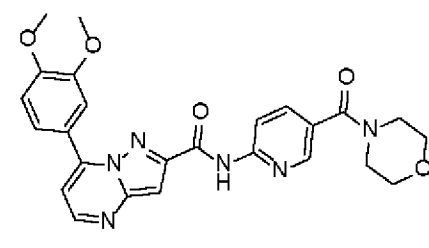
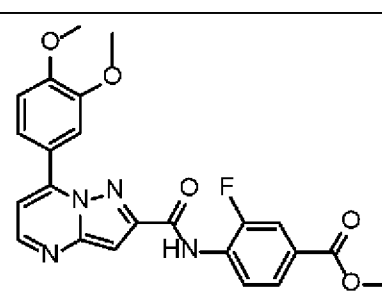
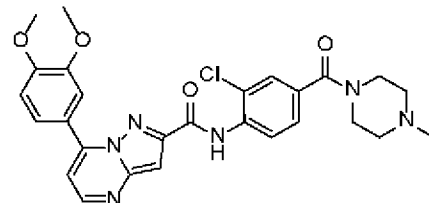
113		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,95-7,66 (m, 2H), 7,38 (dd, $J=10,5$, 4,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, $J=11,7$, 8,5 Hz, 1H), 7,07 (d, $J=28,1$ Hz, 1H), 4,04-3,91 (m, 2H), 3,91-3,80 (m, 6H), 3,78-3,52 (m, 4H), 1,51-1,35 (m, 12H), 1,26 (s, 3H).	D
114		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,69 (s, 1H), 8,98 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 8,39 (dd, $J=8,7$, 2,1 Hz, 1H), 7,78 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J=8,4$, 2,1 Hz, 1H), 7,56-7,33 (m, 6H), 7,10 (dd, $J=9,8$, 6,4 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,16-3,96 (m, 6H).	B
115		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (dd, $J=4,4$, 1,2 Hz, 1H), 7,86-7,76 (m, 2H), 7,38 (dd, $J=4,4$, 1,2 Hz, 1H), 7,29-7,15 (m, 2H), 7,09 (d, $J=3,8$ Hz, 1H), 4,13-3,95 (m, 2H), 3,90-3,82 (m, 6H), 3,77-3,37 (m, 3H), 2,16-1,97 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 1H), 1,46-1,28 (m, 9H).	D
116		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J=8,3$, 1,7 Hz, 1H), 7,74 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J=6,5$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,89-4,68 (m, 1H), 4,46-4,26 (m, 3H), 3,95-3,82 (m, 7H), 1,39 (s, 9H).	D

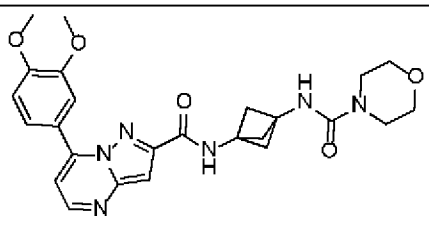
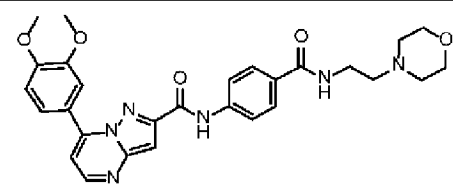
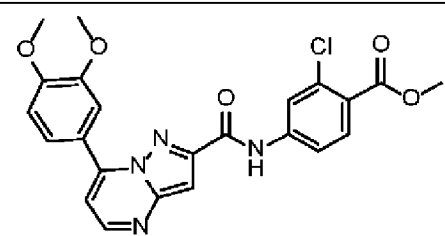
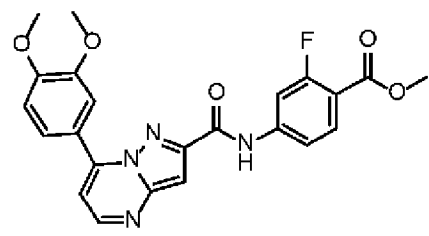
117		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,72-8,62 (m, 1H), 7,87-7,68 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 1H), 7,24-7,13 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,40 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,92-3,80 (m, 6H), 2,68 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 2,61 (t, $J=8,0$ Hz, 1H).	D
118		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,48 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,58-8,46 (m, 1H), 8,01 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,98-7,84 (m, 5H), 7,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,92-3,86 (m, 6H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,07-2,94 (m, 2H), 2,65 (s, 6H).	C
119		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,51 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,98-7,84 (m, 5H), 7,51 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,96-3,86 (m, 6H), 3,73-3,41 (m, 4H), 3,01-2,78 (m, 2H), 1,84-1,32 (m, 8H).	C
120		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,46 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,03 (d, $J=6,7$ Hz, 1H), 8,00-7,74 (m, 5H), 7,50 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,05-3,72 (m, 6H), 3,29-3,10 (m, 2H), 3,10-2,85 (m, 2H), 1,25-0,74 (m, 12H).	C

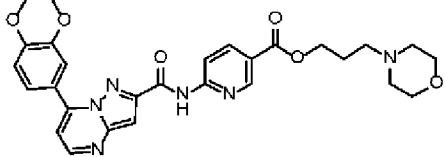
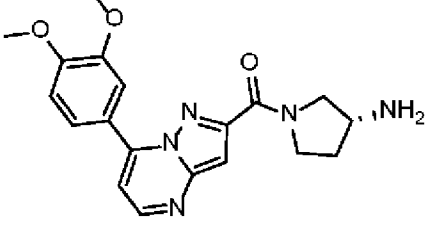
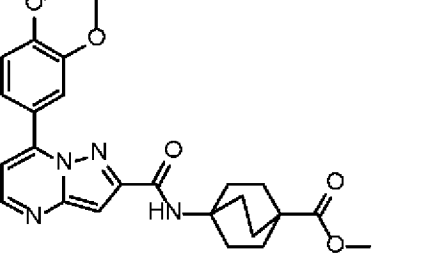
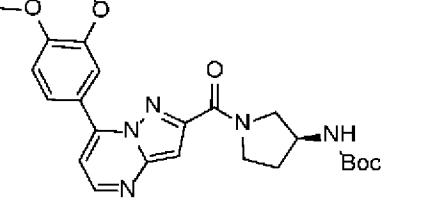
121		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,61 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,07-7,88 (m, 6H), 7,51 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,31 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,98-3,78 (m, 6H), 3,65-3,48 (m, 4H), 2,46-2,27 (m, 6H), 2,00-1,75 (m, 2H).	C
122		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,98 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,25-8,21 (m, 1H), 8,15 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J=8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,24 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,93-3,89 (m, 6H), 2,30 (s, 3H).	C
123		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,05 (s, 1H), 8,65 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,92-3,86 (m, 6H), 3,72-3,40 (m, 4H), 2,75-2,54 (m, 4H), 2,45-2,33 (m, 9H).	B
124		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,63 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,38-8,34 (m, 1H), 8,22 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,91-7,85 (m, 2H), 7,83 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,15 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,87-3,80 (m, 6H), 3,61-3,28 (m, 4H), 2,35-2,18 (m, 4H), 2,12 (s, 3H).	B

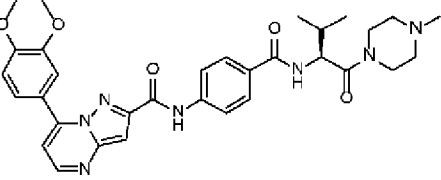
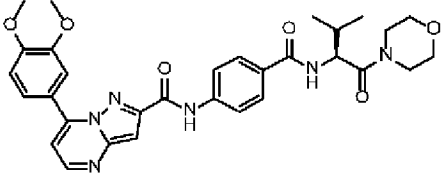
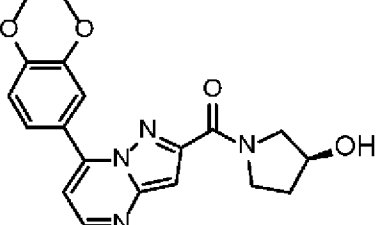
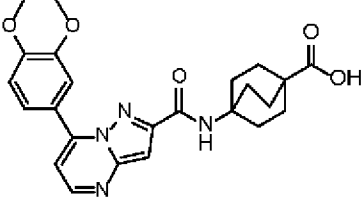
125		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,85 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,05-7,99 (m, 2H), 7,92-7,82 (m, 3H), 7,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,92-3,82 (m, 9H), 2,38 (s, 3H).	B
126		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,86 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J=8,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,91-7,81 (m, 3H), 7,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,93-3,86 (m, 6H), 2,37 (s, 3H).	B
127		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,84 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J=8,5, 1,9$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,92-3,86 (m, 6H), 3,71-3,37 (m, 8H), 2,33 (s, 3H).	B
128		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,83 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J=8,5, 1,9$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,36-7,25 (m, 3H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,93-3,86 (m, 6H), 3,71-3,38 (m, 4H), 2,43-2,28 (m, 7H), 2,22 (s, 3H).	B

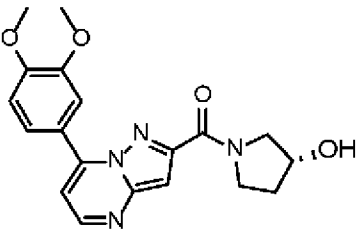
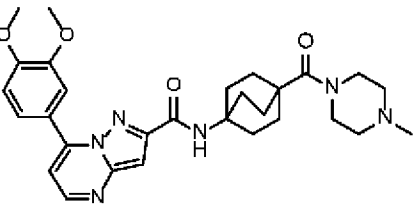
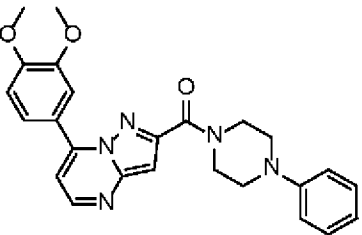
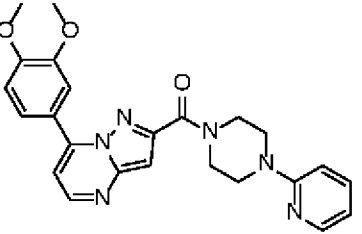
129		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,76 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,40 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 7,80-7,68 (m, 2H), 7,45 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,15-7,07 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,85-3,74 (m, 6H), 3,58-3,35 (m, 8H).	E
130		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,50-8,33 (m, 1H), 8,03-7,93 (m, 1H), 7,91 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,77-7,59 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,12-6,92 (m, 2H), 4,75-4,52 (m, 2H), 4,11-3,80 (m, 9H), 3,22 (t, $J=8,5$ Hz, 2H).	D
131		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,72-8,61 (m, 1H), 7,95-7,65 (m, 4H), 7,48-7,30 (m, 2H), 7,19 (dd, $J=23,1, 8,6$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J=17,2$ Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,05 (t, $J=5,8$ Hz, 1H), 3,93 (t, $J=6,0$ Hz, 1H), 3,90-3,71 (m, 9H), 3,05-2,88 (m, 2H).	D
132		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,86 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,94-7,79 (m, 2H), 7,74 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 7,52-7,40 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 4,73-4,56 (m, 2H), 3,95-3,76 (m, 9H), 3,32-3,23 (m, 2H).	D
133		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J=9,2, 1,9$ Hz, 2H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,40 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,97 (d,	D

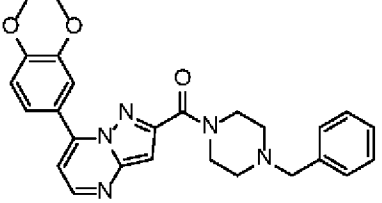
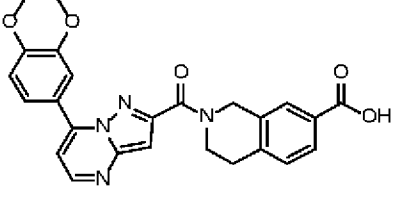
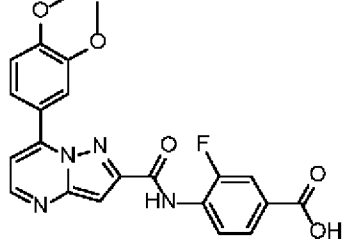
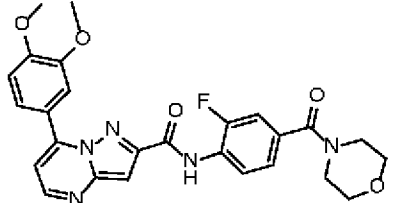
		J=8,6 Hz, 1H), 4,00-3,90 (m, 2H), 3,89-3,71 (m, 9H), 2,90 (t, J=6,6 Hz, 2H), 2,04-1,92 (m, 2H).	
134		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,04 (s, 1H), 8,70 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,01 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,48 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,10 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,70-3,48 (m, 4H), 2,42-2,32 (m, 4H), 2,22 (s, 3H).	A
135		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,72 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,50-8,46 (m, 1H), 8,31 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,02-7,94 (m, 2H), 7,92 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,24 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,95-3,88 (m, 6H), 3,74-3,38 (m, 8H).	B
136		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,00 (s, 1H), 8,72 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,28 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,92-7,80 (m, 3H), 7,50 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,93-3,85 (m, 9H).	B
137		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,96 (s, 1H), 8,73 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,34 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,21 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,94-	B

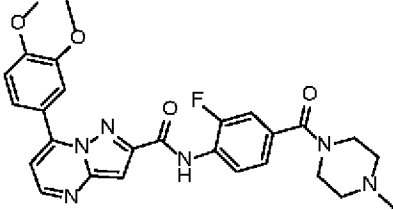
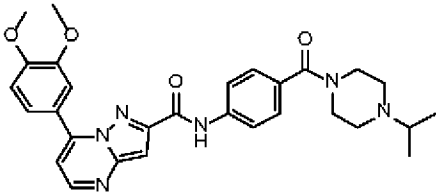
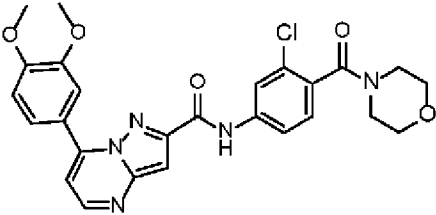
		3,82 (m, 6H), 3,77-3,40 (m, 4H), 2,86-2,55 (m, 4H), 2,40 (s, 3H).	
138		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,94 (s, 1H), 8,65 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 3,93-3,84 (m, 6H), 3,57-3,48 (m, 4H), 3,27-3,21 (m, 4H), 2,28 (s, 6H).	B
139		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,48 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,37 (t, $J=5,7$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,89-7,82 (m, 2H), 7,51 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 3,93-3,87 (m, 6H), 3,61-3,55 (m, 4H), 3,44-3,35 (m, 2H), 2,50-2,38 (m, 6H).	C
140		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,72 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (dd, $J=8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,96-7,85 (m, 3H), 7,52 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,95-3,88 (m, 6H), 3,86 (s, 3H).	B
141		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,79 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,96-7,84 (m, 3H), 7,77 (dd, $J=8,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,94-3,86 (m, 6H), 3,85 (s, 3H).	B

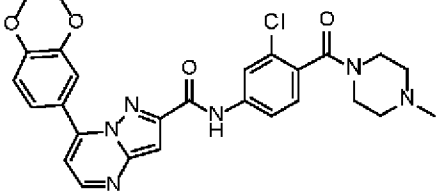
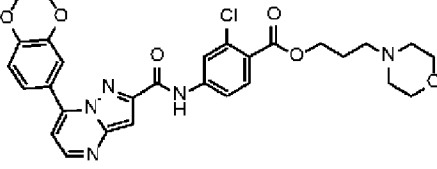
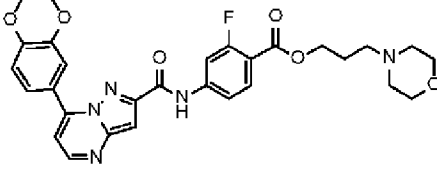
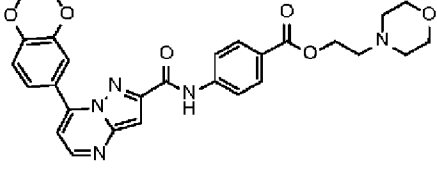
142		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,49 (s, 1H), 8,95-8,84 (m, 1H), 8,73 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,46-8,29 (m, 2H), 8,00-7,83 (m, 2H), 7,52 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,24 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,35 (t, $J=6,5$ Hz, 2H), 3,98-3,77 (m, 6H), 3,56 (t, $J=4,5$ Hz, 4H), 2,43 (t, $J=7,1$ Hz, 2H), 2,40-2,30 (m, 4H), 1,94-1,85 (m, 2H).	B
143		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (dd, $J=4,4, 2,5$ Hz, 1H), 8,38 (s, 3H), 7,97-7,69 (m, 2H), 7,42 (dd, $J=13,9, 4,4$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J=34,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,21-4,12 (m, 3H), 3,90-3,84 (m, 6H), 3,82-3,63 (m, 2H), 2,33-2,17 (m, 1H), 2,15-1,99 (m, 1H).	D
144		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,19 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,90-3,87 (m, 6H), 3,58 (s, 3H), 2,05-1,92 (m, 6H), 1,89-1,77 (m, 6H).	A
145		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69-8,64 (m, 1H), 7,87-7,76 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,29-7,17 (m, 2H), 7,09 (d, $J=3,8$ Hz, 1H), 4,16-4,03 (m, 2H), 3,90-3,82 (m, 6H), 3,81-3,50 (m, 3H), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,92-1,78 (m, 1H), 1,45- 1,35 (m, 9H).	D

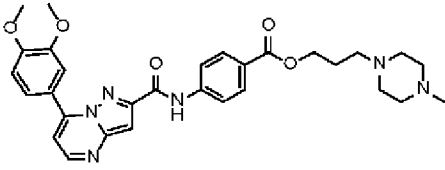
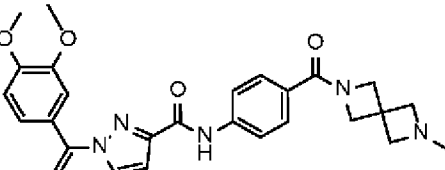
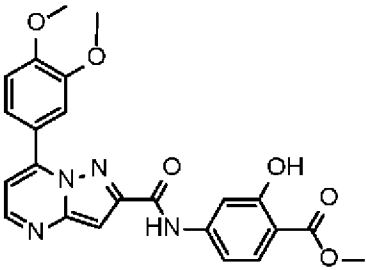
146		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,48 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 8,05-7,99 (m, 1H), 7,99-7,87 (m, 5H), 7,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,71 (t, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,94-3,87 (m, 6H), 3,70-3,59 (m, 2H), 3,55-3,47 (m, 2H), 2,35-2,23 (m, 4H), 2,22-2,14 (m, 4H), 0,96-0,88 (m, 6H).	C
147		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,48 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,99-7,87 (m, 5H), 7,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,69 (t, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,93-3,88 (m, 6H), 3,73-3,64 (m, 2H), 3,62-3,47 (m, 6H), 2,26-2,10 (m, 1H), 1,00-0,89 (m, 6H).	C
148		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,12-4,87 (m, 1H), 4,49-4,18 (m, 1H), 4,16-3,97 (m, 1H), 3,96-3,72 (m, 7H), 3,70-3,44 (m, 2H), 2,03-1,74 (m, 2H).	D
149		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,12 (s, 1H), 8,64 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,10-7,93 (m, 1H), 7,90-7,78 (m, 1H), 7,52-7,34 (m, 2H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,04-3,73 (m, 6H), 2,06-1,89 (m, 6H), 1,88-1,70 (m, 6H).	A

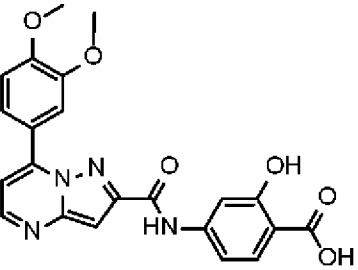
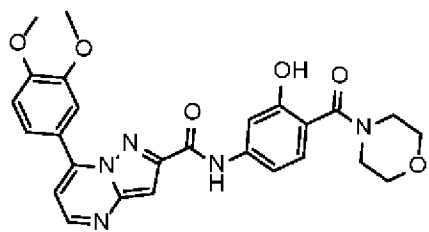
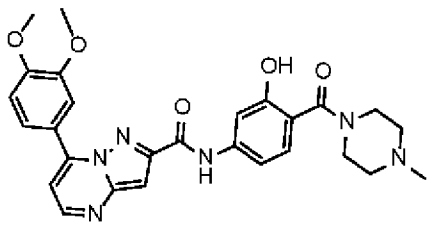
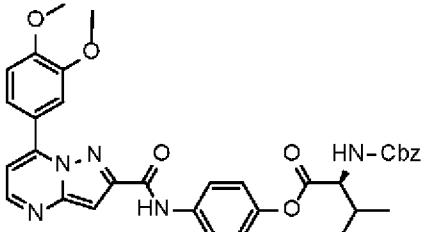
150		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,93-7,74 (m, 2H), 7,39 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 5,14-4,94 (m, 1H), 4,41-4,27 (m, 1H), 4,10-3,82 (m, 8H), 3,70-3,45 (m, 2H), 2,13-1,65 (m, 2H).	D
151		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,92-3,86 (m, 6H), 3,63-3,48 (m, 4H), 2,30-2,20 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,03-1,94 (m, 6H), 1,94-1,84 (m, 6H).	A
152		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,31-7,15 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 6,97 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 6,82 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 4,05-3,92 (m, 2H), 3,91-3,78 (m, 8H), 3,28-3,21 (m, 2H), 3,21-3,11 (m, 2H).	D
153		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,16-8,09 (m, 1H), 7,85 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,65-7,50 (m, 1H), 7,41 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,87 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,75-6,62 (m, 1H), 4,00-3,91 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H),	D

		3,83-3,75 (m, 2H), 3,70-3,59 (m, 2H), 3,59-3,47 (m, 2H).	
154		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,85-7,72 (m, 2H), 7,42-7,30 (m, 5H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,19 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,86-3,75 (m, 5H), 3,74-3,64 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,47-2,42 (m, 2H), 2,42-2,36 (m, 2H).	D
155		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,92 (s, 1H), 8,74-8,55 (m, 1H), 7,93-7,73 (m, 4H), 7,40 (t, $J=3,8$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J=7,8, 4,5$ Hz, 1H), 7,27-7,14 (m, 1H), 7,07 (d, $J=12,2$ Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,04 (t, $J=5,8$ Hz, 1H), 3,93 (t, $J=5,8$ Hz, 1H), 3,85 (m, 6H), 3,02-2,92 (m, 2H).	D
156		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,97 (s, 1H), 8,72 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,20 (t, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J=8,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,78 (dd, $J=11,3, 1,6$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,93-3,88 (m, 6H).	B
157		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,97 (s, 1H), 8,72 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,08 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J=8,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J=10,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,21 (d, $J=8,6$	B

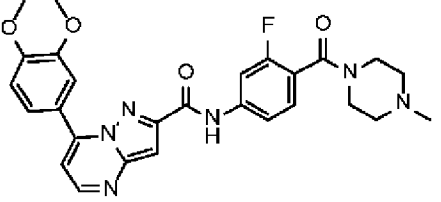
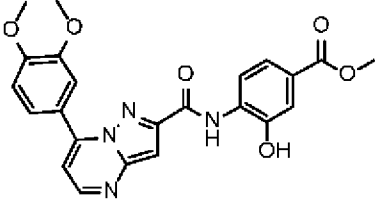
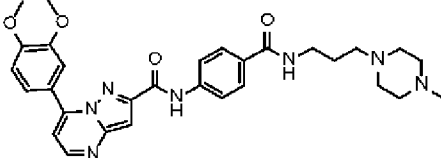
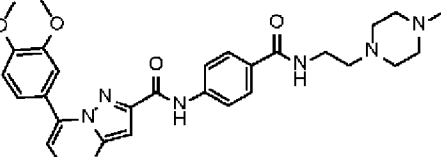
		Hz, 1H), 3,94-3,87 (m, 6H), 3,72-3,38 (m, 8H).	
158		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,96 (s, 1H), 8,72 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,07 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,91 (dd, J=8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=10,8, 1,7 Hz, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,21 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,92-3,87 (m, 6H), 3,72-3,39 (m, 4H), 2,44-2,27 (m, 4H), 2,22 (s, 3H).	B
159		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,45 (s, 1H), 8,71 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,51 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,94-3,88 (m, 6H), 3,71-3,39 (m, 4H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,50-2,38 (m, 4H), 1,07-0,91 (m, 6H).	C
160		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,59 (s, 1H), 8,71 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,99-3,84 (m, 6H), 3,75-3,61 (m, 4H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,24-3,13 (m, 2H).	B

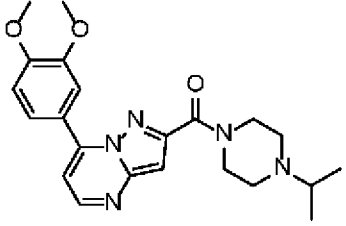
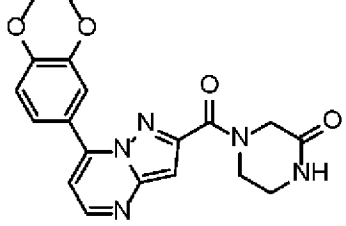
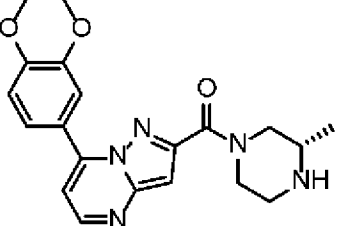
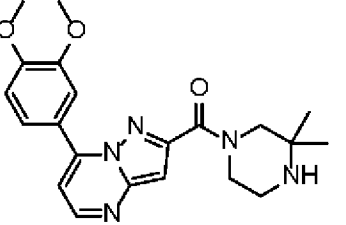
161		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,59 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,95-3,84 (m, 6H), 3,76-3,51 (m, 2H), 3,23-3,08 (m, 2H), 2,47-2,38 (m, 2H), 2,38-2,29 (m, 2H), 2,29-2,14 (m, 3H).	B
162		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,72 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (dd, $J=8,5$, 2,1 Hz, 1H), 7,95-7,83 (m, 3H), 7,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,30 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,98-3,78 (m, 6H), 3,56 (t, $J=4,5$ Hz, 4H), 2,42 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,40-2,28 (m, 4H), 1,91-1,78 (m, 2H).	B
163		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,79 (s, 1H), 8,72 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,98-7,85 (m, 3H), 7,77 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,31 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,96-3,81 (m, 6H), 3,63-3,47 (m, 4H), 2,45-2,26 (m, 6H), 1,97-1,75 (m, 2H).	B
164		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,61 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,08-7,90 (m, 6H), 7,51 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,38 (t, $J=5,6$	C

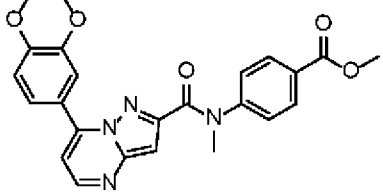
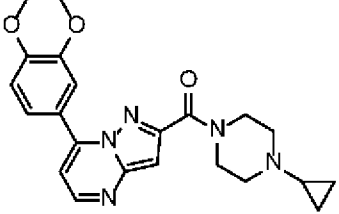
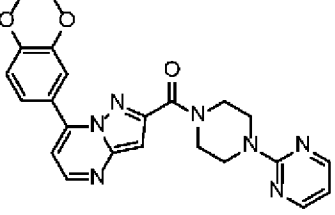
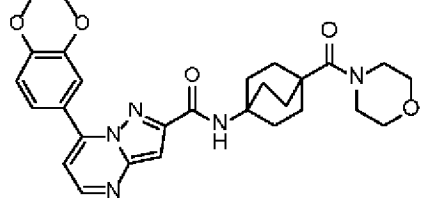
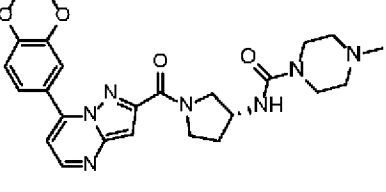
		Hz, 2H), 3,99-3,83 (m, 6H), 3,65-3,49 (m, 4H), 2,70 (t, J=5,8 Hz, 2H), 2,49-2,36 (m, 4H).	
165		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,60 (s, 1H), 8,71 (d, J=4,3 Hz, 1H), 8,11-7,83 (m, 6H), 7,51 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,22 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,29 (t, J=6,3 Hz, 2H), 3,97-3,87 (m, 6H), 2,50-2,21 (m, 10H), 2,16 (s, 3H), 1,94-1,74 (m, 2H).	C
166		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,49 (s, 1H), 8,71 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,66 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,51 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,12 (d, J=19,2 Hz, 2H), 3,95-3,86 (m, 6H), 3,26 (s, 4H), 2,17 (s, 3H).	C
167		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,73-10,48 (m, 2H), 8,71 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J=8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,93-3,87 (m, 9H).	B

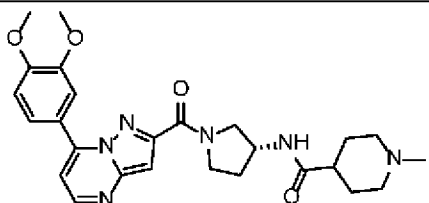
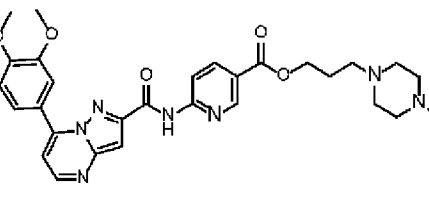
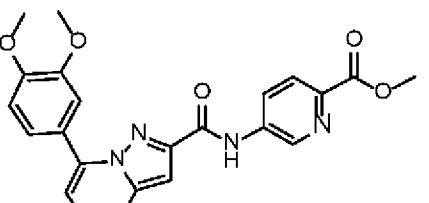
168		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,79 (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,43-7,31 (m, 2H), 7,23 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,93-3,87 (m, 6H).	B
169		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,28 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,04-7,96 (m, 2H), 7,58 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,14 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 3,93-3,88 (m, 6H), 3,68-3,36 (m, 8H).	B
170		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,27 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,03-7,95 (m, 2H), 7,57 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 3,94-3,87 (m, 6H), 3,65-3,35 (m, 4H), 2,38-2,24 (m, 4H), 2,19 (s, 3H).	B
171		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,38 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=8,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,86 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,42-7,30 (m, 6H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 5,12-5,07 (m, 2H), 4,20-4,14 (m, 1H), 3,94-3,87 (m, 6H), 2,30-2,14	C

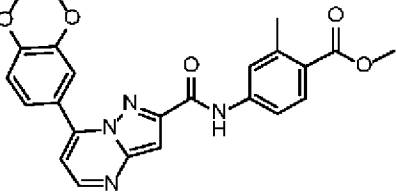
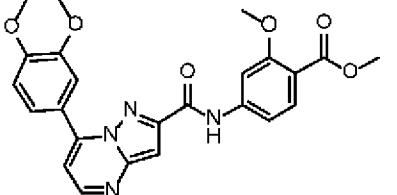
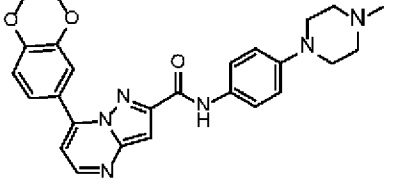
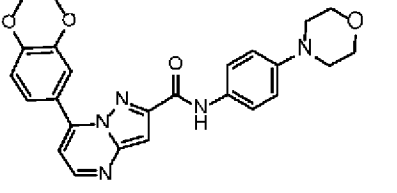
		(m, 1H), 1,03 (d, J=6,7 Hz, 6H).	
172		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,37 (s, 1H), 8,70 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, J=8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,50 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,22 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J=8,9 Hz, 2H), 3,93-3,88 (m, 6H), 3,73-3,71 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,94-1,78 (m, 2H), 1,01 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,96 (d, J=6,8 Hz, 3H).	C
173		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,47 (s, 1H), 8,71 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,50-8,36 (m, 1H), 8,02 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,99-7,77 (m, 5H), 7,51 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,02-3,77 (m, 6H), 3,64-3,47 (m, 4H), 3,31-3,22 (m, 2H), 2,44-2,18 (m, 6H), 1,76-1,58 (m, 2H).	C
174		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,65 (s, 1H), 8,71 (d, J=4,3 Hz, 1H), 8,01 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,89 (d, J=12,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J=4,2 Hz, 1H), 7,44 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (d, J=8,7 Hz, 1H), 3,95-3,80 (m, 6H), 3,73-3,58 (m, 4H), 3,60-3,46 (m, 2H), 3,32-3,20 (m, 2H).	B

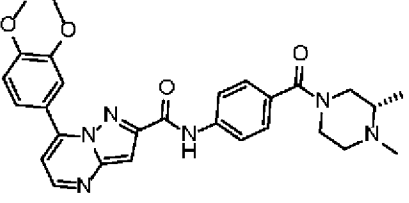
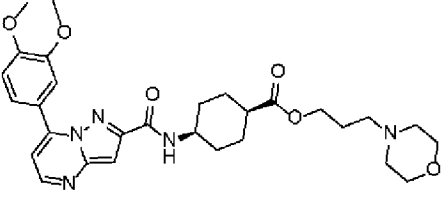
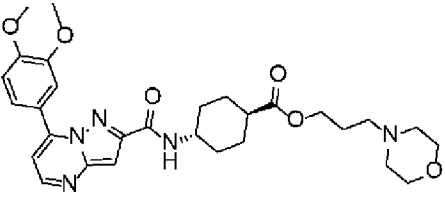
175		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,64 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,89 (d, $J=12,4$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,96-3,86 (m, 6H), 3,74-3,55 (m, 2H), 3,31-3,22 (m, 2H), 2,47-2,39 (m, 2H), 2,39-2,30 (m, 2H), 2,26 (s, 3H).	B
176		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,72 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,57-7,38 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,21 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 3,95-3,85 (m, 6H), 3,82 (s, 3H).	B
177		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,47 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,57-8,36 (m, 1H), 8,02 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,98-7,75 (m, 5H), 7,50 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 3,98-3,79 (m, 6H), 3,31-3,20 (m, 2H), 2,50-2,27 (m, 10H), 2,24 (s, 3H), 1,75-1,58 (m, 2H).	C
178		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,47 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 8,40-8,32 (m, 1H), 8,10-7,70 (m, 6H), 7,51 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,0-3,8 (m, 6H), 3,42-3,36 (m, 2H), 2,48-2,00 (m, 13H).	C

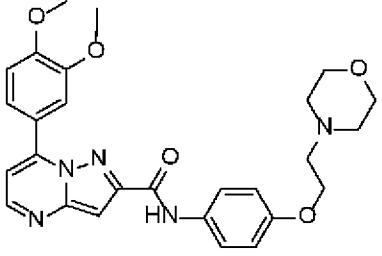
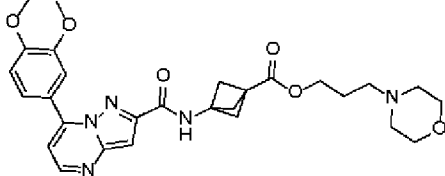
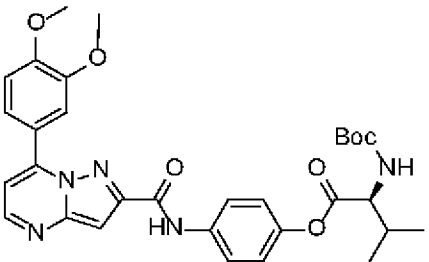
179		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,86-7,72 (m, 2H), 7,38 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,81-3,71 (m, 2H), 3,71-3,59 (m, 2H), 2,77-2,60 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 2H), 0,97 (d, $J=6,5$ Hz, 6H).	D
180		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,21-8,07 (m, 1H), 7,88-7,69 (m, 2H), 7,45-7,32 (m, 1H), 7,26-7,13 (m, 1H), 7,09 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,10-3,97 (m, 1H), 3,92-3,72 (m, 7H), 3,32-3,21 (m, 2H).	D
181		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,87-7,69 (m, 2H), 7,44-7,32 (m, 1H), 7,18 (t, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,43-4,18 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,15-2,90 (m, 1H), 2,87-2,56 (m, 4H), 2,47-2,36 (m, 1H), 1,05-0,80 (m, 3H).	D
182		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (dd, $J=4,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,85-7,70 (m, 2H), 7,37 (dd, $J=11,6, 4,5$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J=20,0$ Hz, 1H), 3,90-3,83 (m, 6H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,27-1,95 (m, 1H), 1,06 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).	D

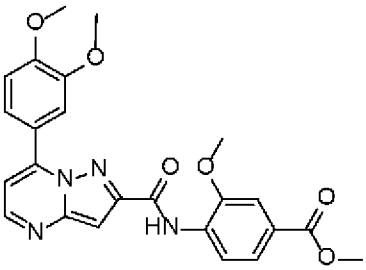
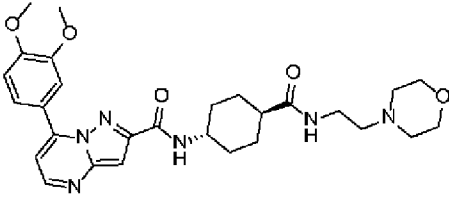
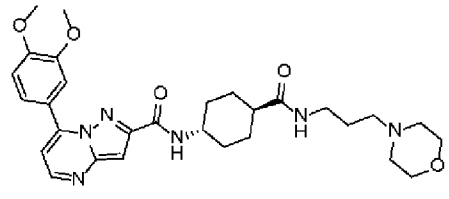
183		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,58 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,98-7,84 (m, 2H), 7,47-7,35 (m, 3H), 7,32 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,86 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85-3,77 (m, 6H), 3,48 (s, 3H).	B
184		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,84-7,74 (m, 2H), 7,38 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,78-3,70 (m, 2H), 3,69-3,58 (m, 2H), 2,65-2,57 (m, 2H), 2,55-2,52 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 1H), 0,48-0,40 (m, 2H), 0,37-0,28 (m, 2H).	D
185		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J=4,7$ Hz, 2H), 7,88-7,81 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,40 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,68 (t, $J=4,7$ Hz, 1H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,89-3,81 (m, 8H), 3,81-3,69 (m, 4H).	D
186		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,84 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,53-7,39 (m, 2H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,96-3,86 (m, 6H), 3,62-3,51 (m, 8H), 2,05-1,87 (m, 12H).	A
187		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 7,90-7,75 (m, 2H), 7,39 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,10 (d,	D

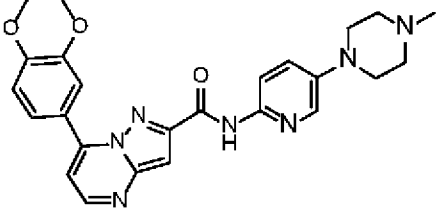
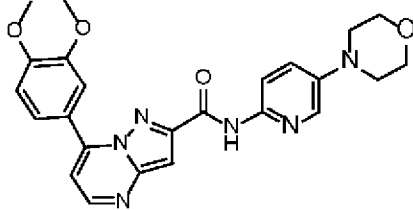
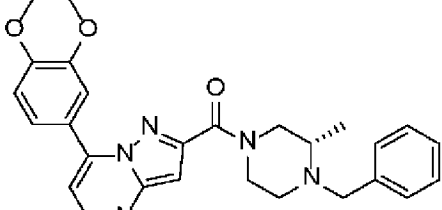
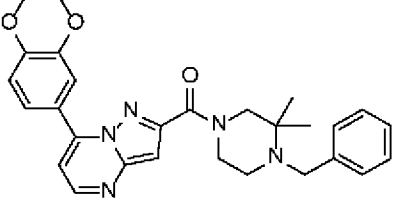
		J=3,1 Hz, 1H), 6,73-6,53 (m, 1H), 4,33-4,11 (m, 2H), 4,09-3,99 (m, 1H), 3,94-3,80 (m, 6H), 3,80-3,64 (m, 2H), 3,61-3,39 (m, 4H), 2,48-2,33 (m, 4H), 2,31-2,20 (m, 3H), 2,13-2,01 (m, 1H), 1,96-1,83 (m, 1H).	
188		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,66 (d, J=3,0 Hz, 1H), 8,20-8,00 (m, 1H), 7,89-7,67 (m, 2H), 7,47-7,36 (m, 1H), 7,28-7,15 (m, 1H), 7,10 (d, J=5,9 Hz, 1H), 4,36-4,22 (m, 1H), 4,21-3,98 (m, 2H), 3,84 (s, 6H), 3,80-3,54 (m, 2H), 2,80-2,67 (m, 2H), 2,11 (d, J=3,4 Hz, 3H), 2,08-1,90 (m, 2H), 1,91-1,69 (m, 3H), 1,66-1,43 (m, 4H).	D
189		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,48 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,72 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,49-8,27 (m, 2H), 8,03-7,82 (m, 2H), 7,51 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,24 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,33 (t, J=6,5 Hz, 2H), 3,99-3,81 (m, 6H), 2,49-2,18 (m, 10H), 2,13 (s, 3H), 1,95-1,81 (m, 2H).	B
190		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,85 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,71 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,48 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J=8,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,51 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,23 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,98-3,83 (m, 9H).	B

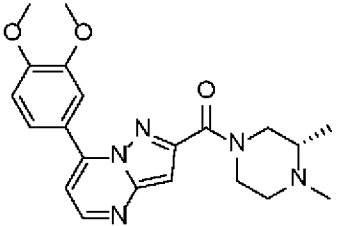
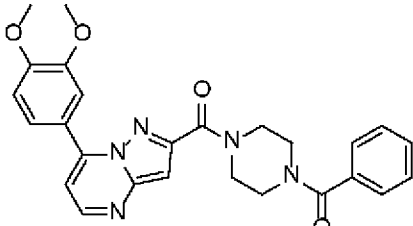
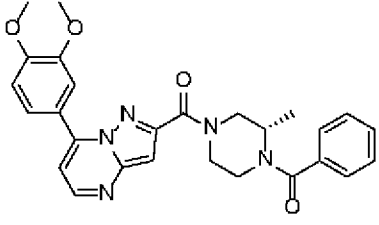
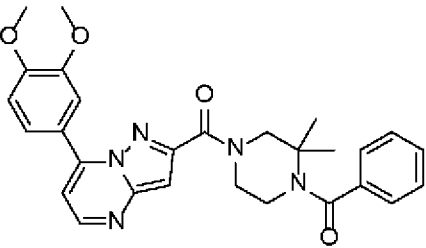
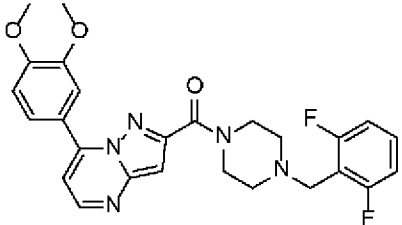
191		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,46 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,85-7,74 (m, 2H), 7,50 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,97-3,86 (m, 6H), 3,82 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).	B
192		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,53 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,10-7,86 (m, 2H), 7,83-7,64 (m, 2H), 7,64-7,40 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 3,97-3,87 (m, 6H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (s, 3H).	B
193		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,05 (s, 1H), 8,68 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,21 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 3,98-3,76 (m, 6H), 3,22-3,01 (m, 4H), 2,58-2,52 (m, 4H), 2,28 (s, 3H).	C
194		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,06 (s, 1H), 8,68 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=8,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,21 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 3,97-3,82 (m, 6H), 3,82-3,70 (m, 4H), 3,13-2,97 (m, 4H).	C

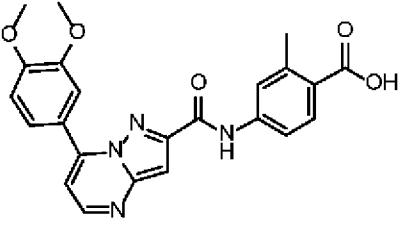
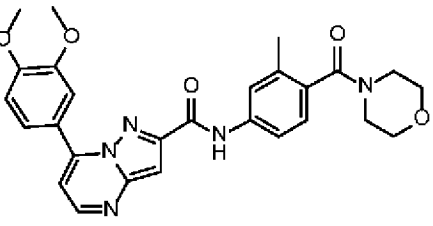
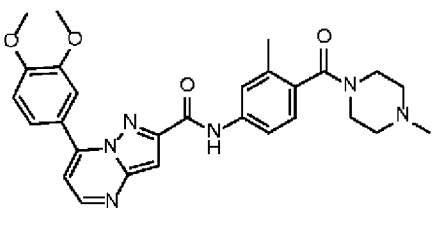
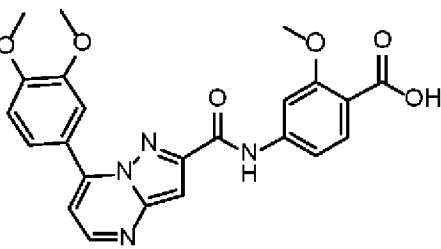
195		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,46 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 4,35-4,07 (m, 1H), 3,96-3,87 (m, 6H), 3,69-3,42 (m, 1H), 3,08-2,58 (m, 3H), 2,34-1,91 (m, 5H), 1,14-0,86 (m, 3H).	C
196		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J=8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,09 (t, $J=6,5$ Hz, 2H), 3,96-3,85 (m, 7H), 3,59-3,51 (m, 4H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,40-2,25 (m, 6H), 2,01-1,88 (m, 2H), 1,80-1,57 (m, 8H).	A
197		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,06 (t, $J=6,2$ Hz, 2H), 3,94-3,83 (m, 6H), 3,85-3,72 (m, 1H), 3,62-3,51 (m, 4H), 2,41-2,22 (m, 7H), 2,01-1,85 (m, 4H), 1,80-1,67 (m, 2H), 1,54-1,38 (m, 4H).	A

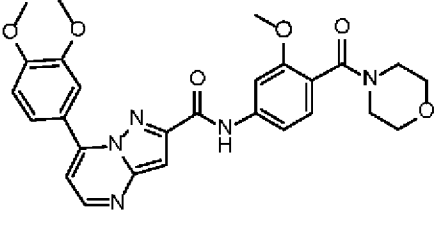
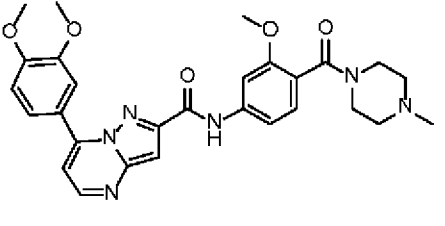
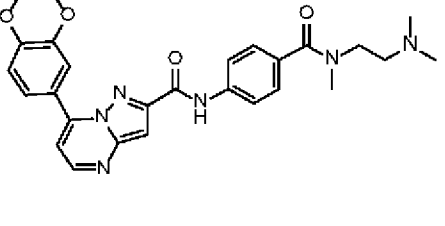
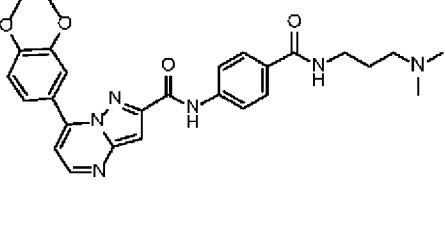
198		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,13 (s, 1H), 8,68 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J=9,1$ Hz, 2H), 4,08 (t, $J=5,8$ Hz, 2H), 3,94-3,86 (m, 6H), 3,63-3,54 (m, 4H), 2,69 (t, $J=5,8$ Hz, 2H), 2,49-2,44 (m, 4H).	C
199		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,65 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,08 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 3,90-3,85 (m, 6H), 3,61-3,51 (m, 4H), 2,40-2,26 (m, $J=8,1$ Hz, 12H), 1,80-1,70 (m, 2H).	B
200		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (s, 1H), 8,69 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,94-3,85 (m, 6H), 2,23-2,14 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,01 (d, $J=6,8$ Hz, 6H).	C

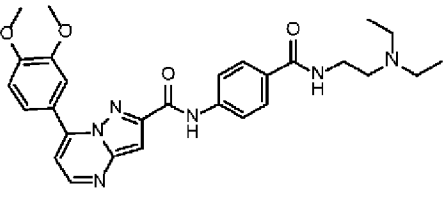
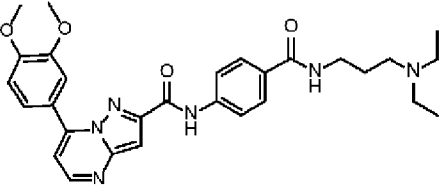
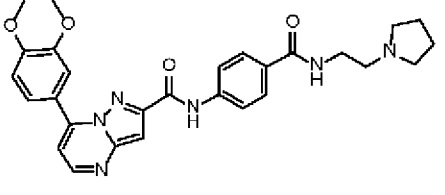
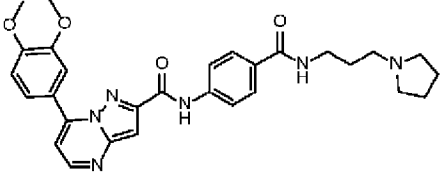
201		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,73 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J=8,4$, 2,1 Hz, 1H), 7,69 (dd, $J=8,4$, 1,7 Hz, 1H), 7,59 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,26 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,99-3,84 (m, 12H).	B
202		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J=8,5$, 2,2 Hz, 1H), 7,70 (t, $J=5,7$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,92-3,86 (m, 6H), 3,83-3,72 (m, 1H), 3,59-3,52 (m, 4H), 3,20-3,12 (m, 2H), 2,40-2,28 (m, 6H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,53-1,37 (m, 4H).	A
203		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J=8,5$, 2,1 Hz, 1H), 7,85-7,77 (m, 1H), 7,43 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,91-3,87 (m, 6H), 3,83-3,71 (m, 1H), 3,69-3,51 (m, 4H), 3,11-3,02 (m, 2H), 2,50-2,29 (m, 6H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,65-1,53 (m, 2H), 1,53-1,36 (m, 4H).	A

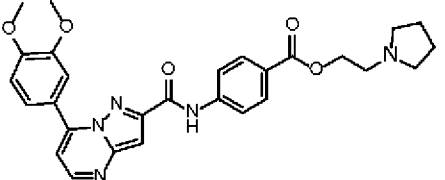
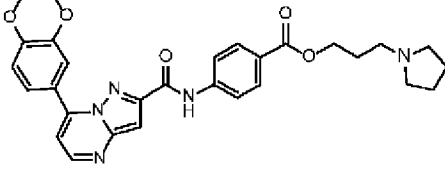
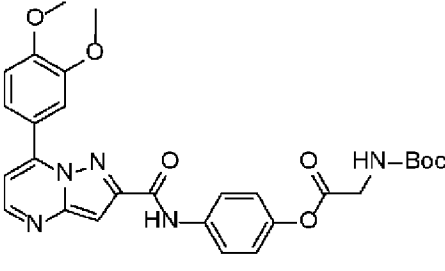
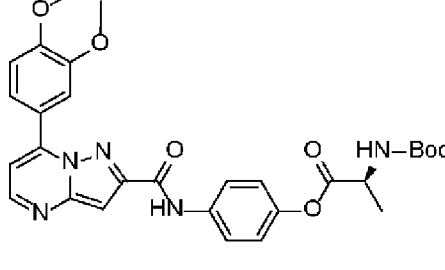
204		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,87 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,12-8,00 (m, 2H), 7,95 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,92-7,85 (m, 1H), 7,56-7,42 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,24 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,95-3,85 (m, 6H), 3,21-3,12 (m, 4H), 2,48-2,44 (m, 4H), 2,23 (s, 3H).	C
205		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,15-8,03 (m, 2H), 7,95 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,93-7,82 (m, 1H), 7,63-7,43 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,24 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,99-3,82 (m, 6H), 3,80-3,67 (m, 4H), 3,20-3,07 (m, 4H).	B
206		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70-8,60 (m, 1H), 7,83-7,76 (m, 1H), 7,75 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,40-7,28 (m, 5H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,17 (t, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 4,21-3,74 (m, 9H), 3,51-3,42 (m, 1H), 3,32-3,22 (m, 2H), 3,15-3,03 (m, 1H), 2,75-2,57 (m, 1H), 2,20-2,09 (m, 1H), 1,19-0,97 (m, 3H).	D
207		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,68-8,59 (m, 1H), 7,84-7,69 (m, 2H), 7,40-7,27 (m, 5H), 7,27-7,11 (m, 2H), 7,01 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 3,93-3,76 (m, 6H), 3,76-3,55 (m, 3H), 3,54-3,41 (m, 3H), 2,44-2,35 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,01 (s, 3H).	D

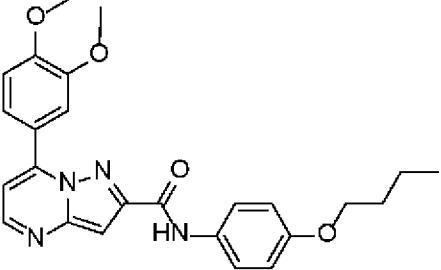
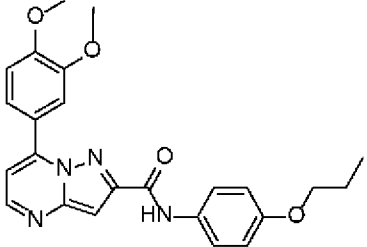
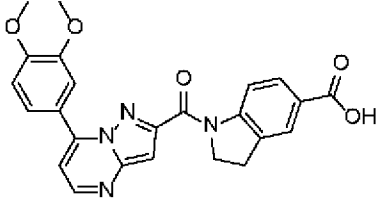
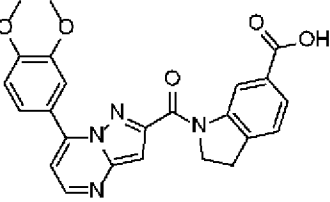
208		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,33-4,25 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H) 3,09-2,95 (m, 1H), 2,84-2,66 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,15-2,01 (m, 2H), 1,07-0,90 (m, 3H).	D
209		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (d, $J=4,1$ Hz, 1H), 8,01-7,66 (m, 2H), 7,54-7,31 (m, 6H), 7,28-7,09 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,03-3,56 (m, 12H), 3,56-3,40 (m, 2H).	D
210		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,59-8,54 (m, 1H), 7,75-7,55 (m, 2H), 7,49-7,34 (m, 5H), 7,17 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,07-6,96 (m, 2H), 4,98-4,47 (m, 3H), 4,05-3,79 (m, 7H), 3,54-2,83 (m, 3H), 1,38-1,14 (m, 3H).	D
211		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70-8,60 (m, 1H), 7,88-7,67 (m, 2H), 7,51-7,31 (m, 6H), 7,24-7,00 (m, 2H), 4,14-3,77 (m, 8H), 3,71-3,48 (m, 4H), 1,64-1,35 (m, 6H).	D
212		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,49-7,39 (m, 1H), 7,38 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,15-7,05 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,71-3,57 (m, 4H), 2,50-2,45 (m, 2H), 2,46-2,38	D

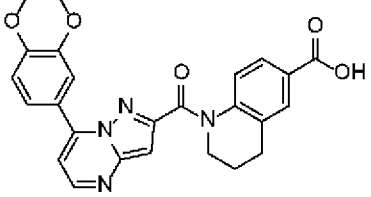
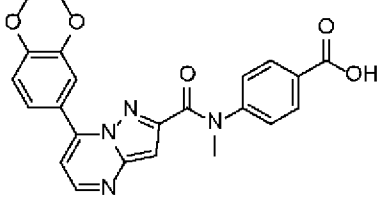
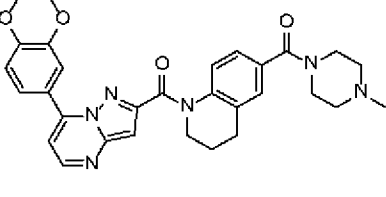
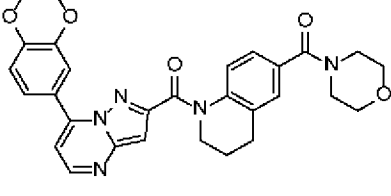
		(m, 2H).	
213		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,89-12,43 (m, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,82-7,73 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 3,96-3,85 (m, 6H), 2,55 (s, 3H).	B
214		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,30 (s, 1H), 8,69 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,08-7,99 (m, 1H), 7,99-7,87 (m, 1H), 7,81-7,64 (m, 2H), 7,49 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,21 (t, $J=8,5$ Hz, 2H), 3,98-3,81 (m, 6H), 3,65 (s, 4H), 3,56-3,43 (m, 2H), 3,23-3,08 (m, 2H), 2,24 (s, 3H).	B
215		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,69 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77-7,63 (m, 2H), 7,49 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 3,99-3,82 (m, 6H), 3,74-3,53 (m, 2H), 3,20-3,08 (m, 2H), 2,41-2,29 (m, 2H), 2,26-2,13 (m, 8H).	B
216		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,49 (s, 1H), 8,70 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 8,08-7,90 (m, 2H), 7,86-7,62 (m, 2H), 7,60-7,45 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,96-3,87 (m, 6H), 3,83 (s, 3H).	B

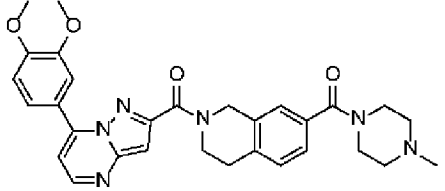
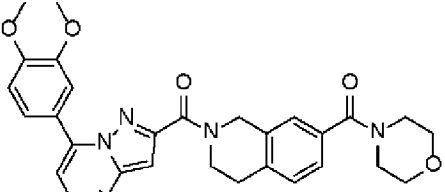
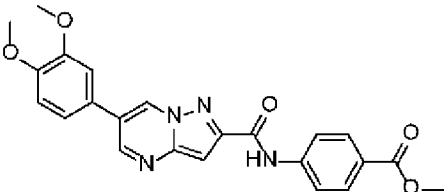
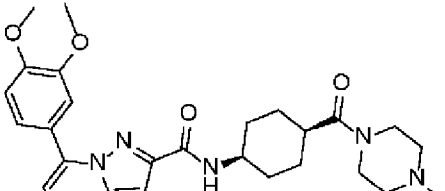
217		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,39 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,15-7,88 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,59-7,41 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,28-7,10 (m, 2H), 4,01-3,85 (m, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,69-3,58 (m, 4H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,25-3,05 (m, 2H).	B
218		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,07-7,87 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,50 (d, $J=4,6$ Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,22 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 3,93-3,88 (m, 6H), 3,80 (s, 3H), 3,73-3,45 (m, 2H), 3,25-3,03 (m, 2H), 2,37-2,14 (m, 7H).	B
219		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,42 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 3,99-3,79 (m, 6H), 3,64-3,45 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,49-2,35 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).	C
220		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,48 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,1$ Hz, 1H), 8,63-8,44 (m, 1H), 8,02 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,99-7,79 (m, 5H), 7,51 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 4,00-3,79 (m, 6H), 2,87-2,66 (m, 2H), 2,59-2,52 (m, 8H), 1,91-1,67 (m,	C

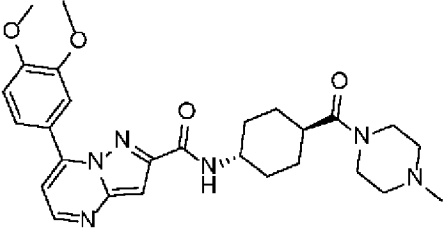
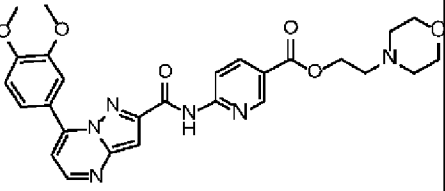
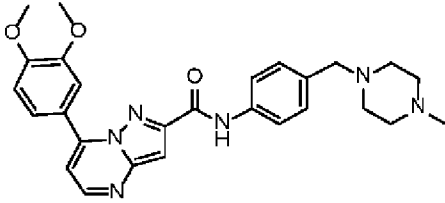
		2H).	
221		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,51 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,71 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,98-7,79 (m, 4H), 7,51 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,97-3,83 (m, 6H), 3,73-3,51 (m, 2H), 3,32-3,00 (m, 6H), 1,38-0,97 (m, 6H).	C
222		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,49 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,66-8,52 (m, 1H), 8,07-7,99 (m, 1H), 7,99-7,82 (m, 5H), 7,51 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,99-3,77 (m, 6H), 3,16-2,79 (m, 6H), 1,95-1,71 (m, 2H), 1,25-1,08 (m, 6H).	C
223		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,49 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 8,67-8,54 (m, 1H), 8,02 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,98-7,79 (m, 5H), 7,50 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,98-3,80 (m, 6H), 3,63-3,47 (m, 2H), 3,16-2,91 (m, 6H), 1,95-1,74 (m, 4H).	C
224		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,49 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,68-8,47 (m, 1H), 8,07-8,00 (m, 1H), 8,00-7,79 (m, 5H), 7,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,05-3,74 (m, 6H), 3,45-3,38 (m, 2H), 3,30-2,89 (m, 6H), 2,06-1,74 (m, 6H).	C

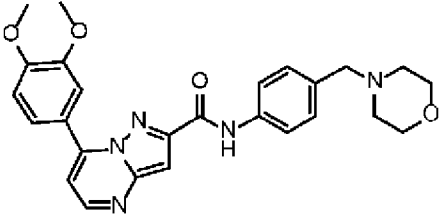
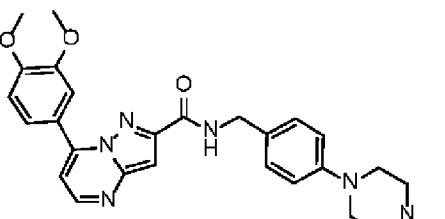
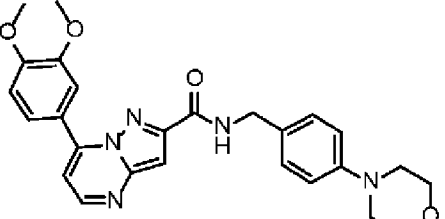
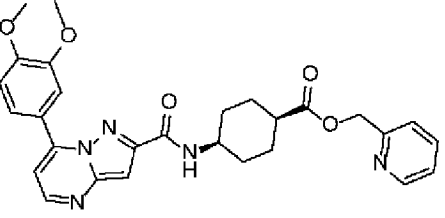
225		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,59 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,17-7,82 (m, 6H), 7,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,36 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 4,01-3,79 (m, 6H), 2,90-2,70 (m, 2H), 2,62-2,52 (m, 4H), 1,79-1,56 (m, 4H).	C
226		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,62 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,13-7,87 (m, 6H), 7,62-7,44 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,38-4,23 (m, 2H), 4,01-3,74 (m, 6H), 3,20-2,70 (m, 6H), 2,13-1,96 (m, 2H), 1,92-1,67 (m, 4H).	C
227		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,36 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J=6,1$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 3,97 (d, $J=6,1$ Hz, 2H), 3,94-3,87 (m, 6H), 1,42 (s, 9H).	C
228		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,36 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,52 (dd, $J=17,9, 5,6$ Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 4,28-4,19 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 6H), 1,51-1,30 (m, 12H).	C

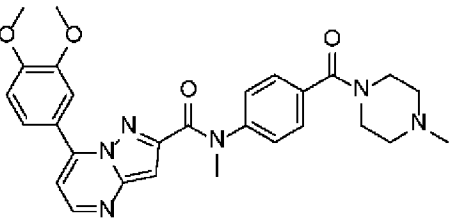
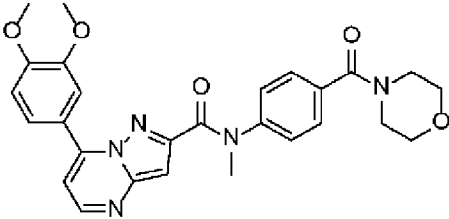
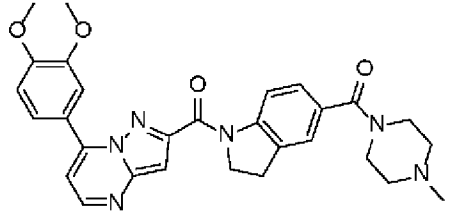
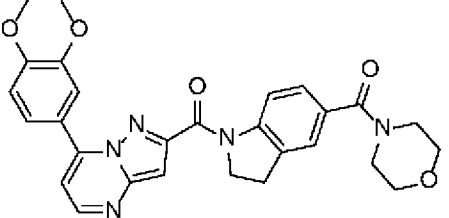
229		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,13 (s, 1H), 8,69 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J=8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=9,1$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J=9,1$ Hz, 2H), 3,97 (t, $J=6,5$ Hz, 2H), 3,92-3,88 (m, 6H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,49-1,40 (m, 2H), 0,95 (t, $J=7,4$ Hz, 3H).	C
230		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,13 (s, 1H), 8,68 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,70 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 3,97-3,86 (m, 8H), 1,77-1,68 (m, 2H), 0,99 (t, $J=7,4$ Hz, 3H).	C
231		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,79 (s, 1H), 8,76-8,62 (m, 1H), 8,39-8,17 (m, 1H), 7,96-7,71 (m, 4H), 7,45 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,33-7,12 (m, 2H), 4,81-4,44 (m, 2H), 3,93-3,78 (m, 6H), 3,24 (t, $J=8,4$ Hz, 2H).	D
232		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,95 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,73-8,65 (m, 1H), 7,96-7,76 (m, 2H), 7,71 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,31-7,14 (m, 2H), 4,66 (t, $J=8,3$ Hz, 2H), 3,90-3,84 (m, 6H), 3,26 (t, $J=8,4$ Hz, 2H).	D

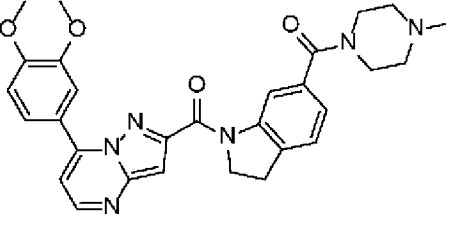
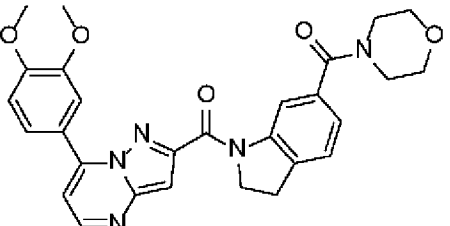
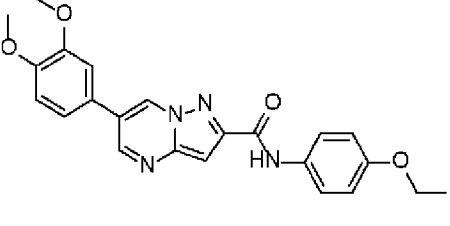
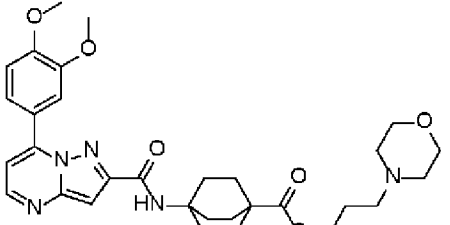
233		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (dd, $J=14,3, 4,5$ Hz, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,61-7,51 (m, 1H), 7,50-7,35 (m, 2H), 7,26-6,90 (m, 3H), 4,00-3,90 (m, 2H), 3,84 (m, 8H), 2,88 (t, $J=6,6$ Hz, 1H), 2,04-1,88 (m, 1H).	D
234		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,06 (s, 1H), 8,58 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,99-7,85 (m, 2H), 7,44 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,03 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,88 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,48 (s, 3H).	B
235		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,61-7,51 (m, 1H), 7,41 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,23-7,08 (m, 2H), 7,08-6,97 (m, 2H), 3,94 (t, $J=5,9$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,69-3,36 (m, 4H), 2,86 (t, $J=6,5$ Hz, 2H), 2,40-2,06 (m, 7H), 2,02-1,90 (m, 2H).	D
236		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,26-6,99 (m, 4H), 4,01-3,91 (m, 2H), 3,91-3,83 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,71-3,38 (m, 8H), 2,86 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 2,04-1,88 (m, 2H).	D

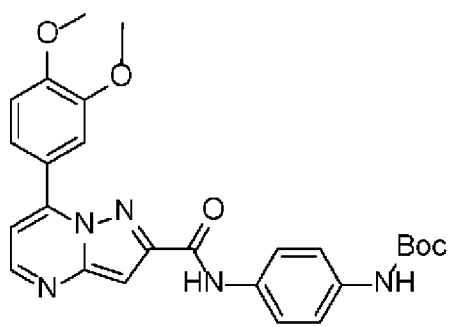
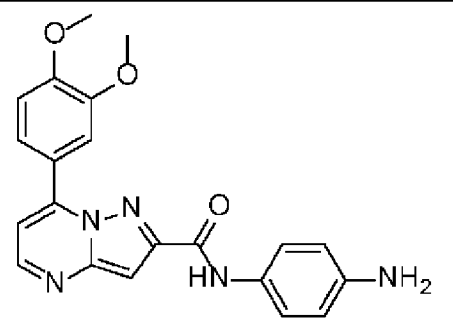
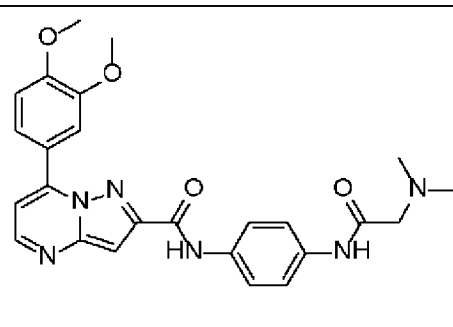
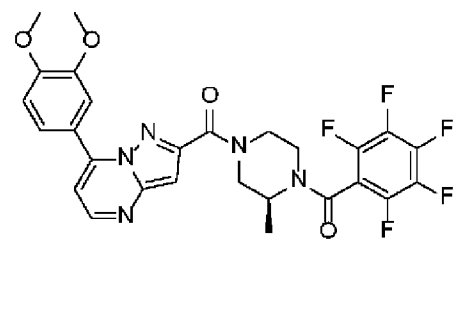
237		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,68 (dd, $J=4,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J=15,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,34-7,12 (m, 4H), 7,07 (d, $J=11,9$ Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,04 (t, $J=5,7$ Hz, 1H), 3,96-3,78 (m, 7H), 3,69-3,51 (m, 2H), 3,49-3,36 (m, 2H), 3,01-2,87 (m, 2H), 2,43-2,10 (m, 7H).	D
238		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,68 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J=15,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,38-7,13 (m, 4H), 7,07 (d, $J=10,7$ Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,04 (t, $J=5,8$ Hz, 1H), 3,98-3,72 (m, 7H), 3,72-3,35 (m, 8H), 3,02-2,85 (m, 2H).	D
239		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,79 (s, 1H), 9,47 (dd, $J=2,2, 0,8$ Hz, 1H), 9,11 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,08-8,02 (m, 2H), 8,02-7,97 (m, 2H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,33 (d, $J=0,7$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88-3,83 (m, 6H).	G
240		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J=8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,52-3,42 (m, 4H), 2,79-2,71	A

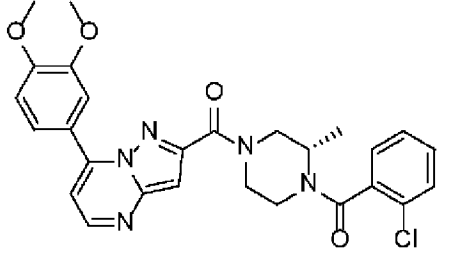
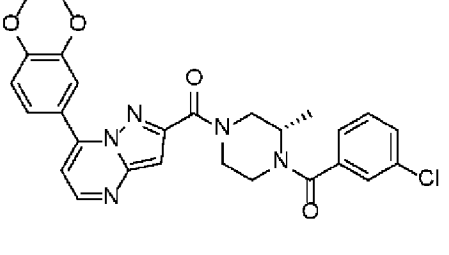
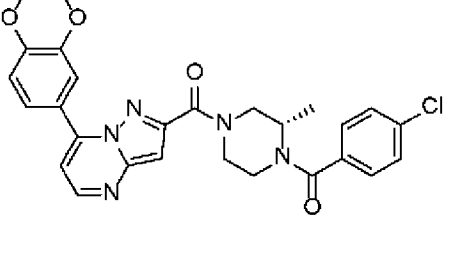
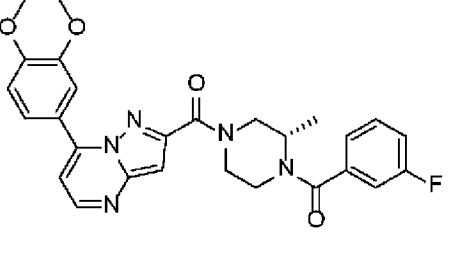
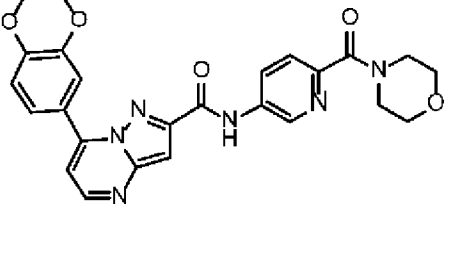
		(m, 1H), 2,35-2,21 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 4H), 1,61-1,50 (m, 2H).	
241		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,65 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,89 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,92-3,86 (m, 6H), 3,84-3,72 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 4H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,34-2,21 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,54-1,42 (m, 4H).	A
242		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,47 (s, 1H), 8,93-8,90 (m, 1H), 8,73 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,41-8,38 (m, 2H), 7,97-7,93 (m, 2H), 7,51 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,24 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,42 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,94-3,88 (m, 6H), 3,57 (t, J=4,6 Hz, 4H), 2,71 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2,49-2,45 (m, 4H).	B
243		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,21 (s, 1H), 8,69 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,48 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,37-7,25 (m, 3H), 7,21 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,00-3,79 (m, 6H), 3,43 (s, 2H), 2,49-2,21 (m, 8H), 2,18 (s, 3H).	B

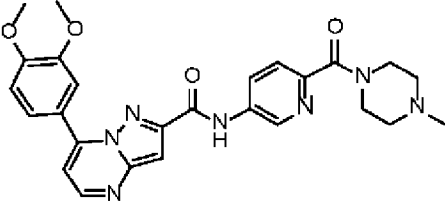
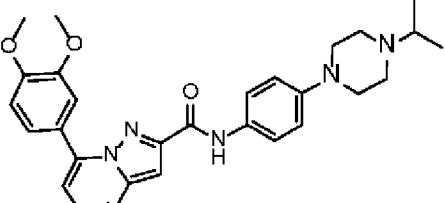
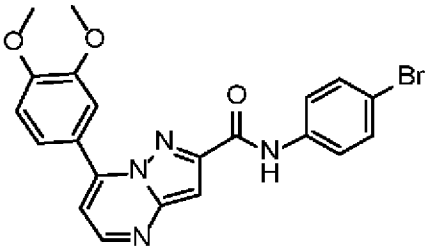
244		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,69 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,76 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 7,39-7,24 (m, 3H), 7,21 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,02-3,78 (m, 6H), 3,66-3,51 (m, 4H), 3,50-3,42 (m, 2H), 2,43-2,20 (m, 4H).	B
245		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89-8,76 (m, 1H), 8,64 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,41 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 7,27-7,07 (m, 4H), 6,88 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 4,40 (d, $J=5,7$ Hz, 2H), 3,91-3,80 (m, 6H), 3,15-2,98 (m, 4H), 2,45-2,37 (m, 4H), 2,20 (s, 3H).	B
246		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92-8,77 (m, 1H), 8,64 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,41 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,33-7,06 (m, 4H), 6,89 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 4,41 (d, $J=5,9$ Hz, 2H), 3,89-3,82 (m, 6H), 3,80-3,67 (m, 4H), 3,17-2,98 (m, 4H).	B
247		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,57-8,52 (m, 1H), 8,05 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J=8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,19 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s,	A

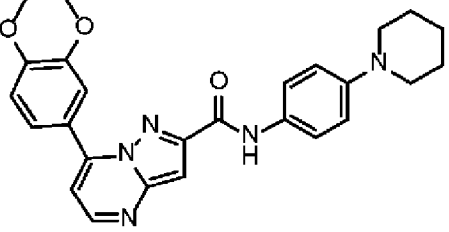
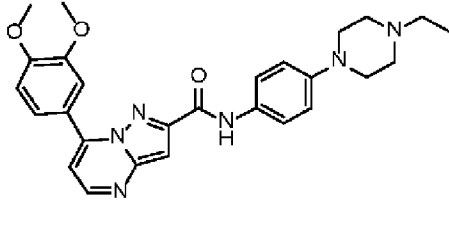
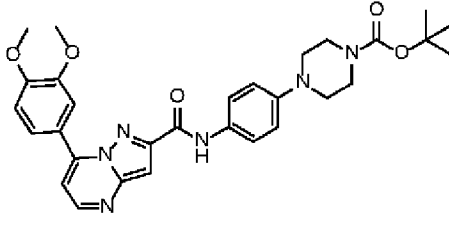
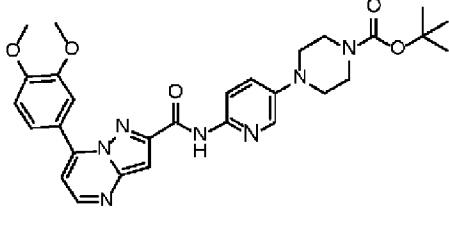
		3H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,77-1,60 (m, 6H).	
248		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,58 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43-7,23 (m, 6H), 7,12 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,68-3,42 (m, 5H), 3,25-3,07 (m, 2H), 2,42-1,97 (m, 7H).	B
249		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,58 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,50-7,27 (m, 7H), 7,12 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,75-3,34 (m, 9H), 3,30-3,00 (m, 2H).	B
250		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,33-8,15 (m, 1H), 7,93-7,74 (m, 2H), 7,44 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,32-7,14 (m, 3H), 4,73-4,55 (m, 2H), 3,95-3,77 (m, 6H), 3,62-3,36 (m, 4H), 3,23 (t, $J=8,6$ Hz, 2H), 2,43-2,24 (m, 4H), 2,21 (s, 3H).	D
251		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,33-8,19 (m, 1H), 7,96-7,70 (m, 2H), 7,44 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,40-7,14 (m, 4H), 4,73-4,55 (m, 2H), 4,02-3,72 (m, 6H), 3,70-3,40 (m, 8H), 3,23 (t, $J=8,6$ Hz, 2H).	D

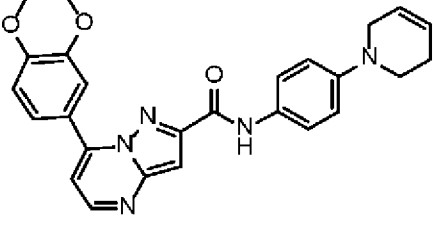
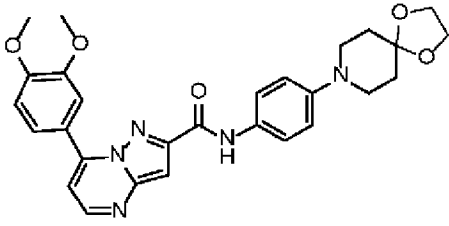
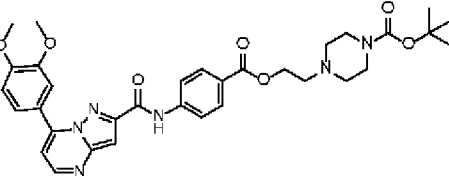
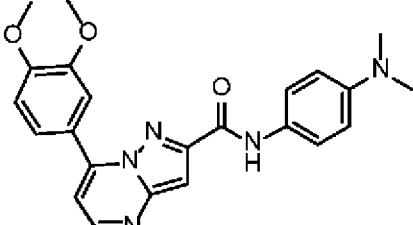
252		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,92-7,73 (m, 2H), 7,44 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,31-7,18 (m, 2H), 7,11 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,73-4,53 (m, 2H), 4,01-3,74 (m, 6H), 3,72-3,35 (m, 4H), 3,26-3,18 (m, 2H), 2,44-2,26 (m, 4H), 2,22 (s, 3H).	D
253		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,94-7,74 (m, 2H), 7,44 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,31-7,17 (m, 2H), 7,14 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 4,74-4,50 (m, 2H), 3,96-3,76 (m, 6H), 3,77-3,39 (m, 8H), 3,26-3,18 (m, 2H).	D
254		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,26 (s, 1H), 9,45-9,42 (m, 1H), 9,08 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J=8,3, 2,2$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,13 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J=9,1$ Hz, 2H), 4,03 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 1,34 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).	G
255		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J=8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,04 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,91-3,86 (m, 6H), 3,59-3,54 (m, 4H), 2,38-2,30 (m, 6H), 2,04-1,96 (m, 6H), 1,90-1,80 (m, 6H), 1,76-1,69 (m,	A

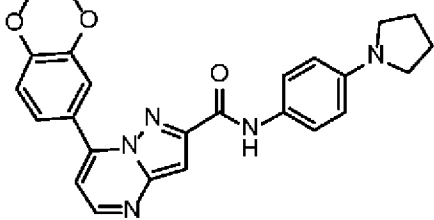
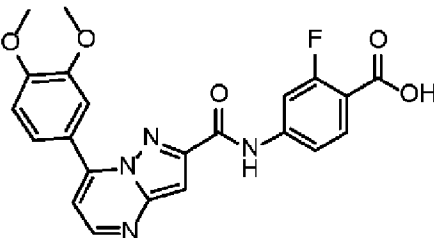
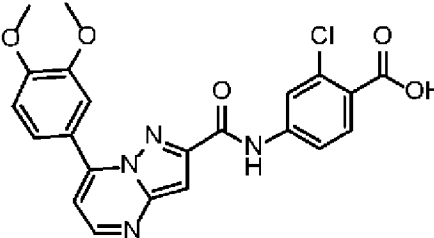
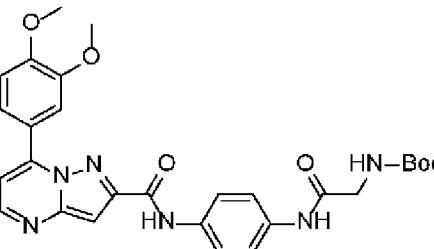
		2H).	
256		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,11 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,68 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=8,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,49-7,41 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,94-3,87 (m, 6H), 1,49 (s, 9H).	C
257		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,81 (s, 1H), 8,67 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,24-7,19 (m, 2H), 6,57 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,93-3,87 (m, 6H).	C
258		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,18 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,69 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,93-3,88 (m, 6H), 3,13 (s, 2H), 2,33 (s, 6H).	C
259		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,74-8,58 (m, 1H), 7,93-7,63 (m, 2H), 7,48-7,31 (m, 1H), 7,28-7,00 (m, 2H), 4,94-4,15 (m, 3H), 3,95-3,70 (m, 6H), 3,65-3,36 (m, 2H), 3,29-3,14 (m, 1H), 3,08-2,89 (m, 1H), 1,33-0,97 (m, 3H).	D

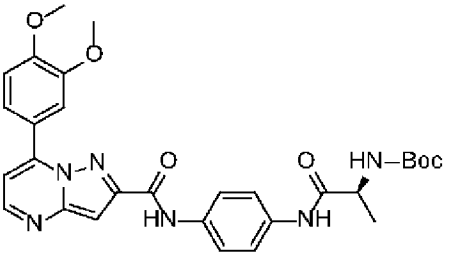
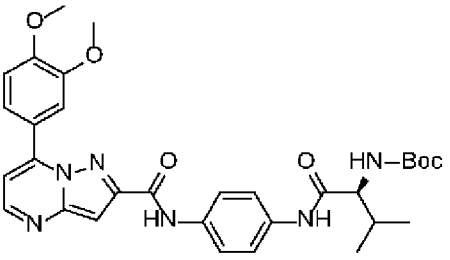
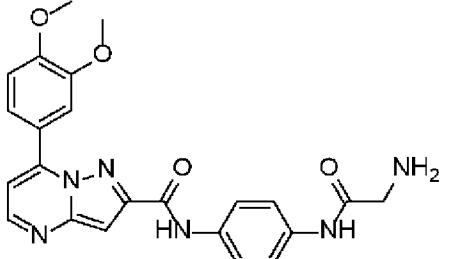
260		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73-8,57 (m, 1H), 7,92-7,65 (m, 2H), 7,62-7,29 (m, 5H), 7,27-6,97 (m, 2H), 5,00-4,16 (m, 3H), 3,99-3,67 (m, 6H), 3,61-3,36 (m, 1H), 3,28-2,91 (m, 3H), 1,37-0,89 (m, 3H).	D
261		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 7,91-7,64 (m, 2H), 7,60-7,43 (m, 3H), 7,43-7,28 (m, 2H), 7,27-7,13 (m, 1H), 7,06 (d, $J=22,4$ Hz, 1H), 4,67-4,15 (m, 3H), 3,97-3,69 (m, 6H), 3,59-3,36 (m, 1H), 3,30-2,90 (m, 3H), 1,37-0,99 (m, 3H).	D
262		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 1H), 7,88-7,67 (m, 2H), 7,59-7,29 (m, 5H), 7,25-7,13 (m, 1H), 7,06 (d, $J=23,0$ Hz, 1H), 4,66-4,15 (m, 3H), 3,95-3,67 (m, 6H), 3,58-3,40 (m, 1H), 3,28-2,89 (m, 3H), 1,28-1,00 (m, 3H).	D
263		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=24,2$ Hz, 2H), 7,51 (dd, $J=13,6$, 7,9 Hz, 1H), 7,45-7,11 (m, 5H), 7,05 (d, $J=22,9$ Hz, 1H), 4,43 (m, 3H), 3,84 (m, 6H), 3,60-2,91 (m, 4H), 1,15 (m, 3H).	D
264		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,70 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,85-8,61 (m, 1H), 8,37 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,58-7,42 (m, 1H), 7,35 (s, 1H),	C

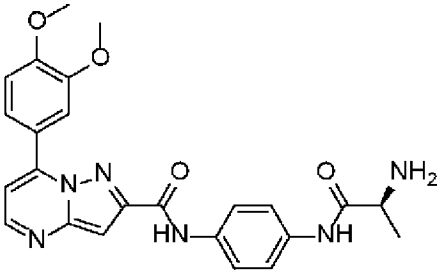
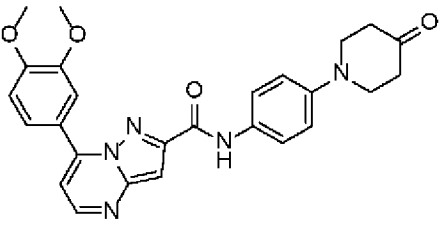
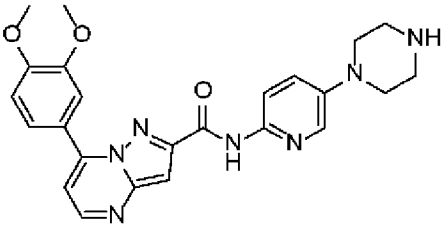
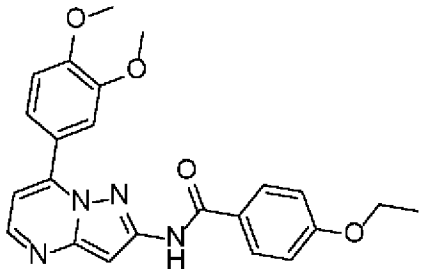
		7,22 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,00-3,79 (m, 6H), 3,74-3,62 (m, 4H), 3,62-3,51 (m, 4H).	
265		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,69 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,71 (d, J=3,7 Hz, 1H), 8,36 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,00 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,22 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,00-3,72 (m, 6H), 3,73-3,56 (m, 2H), 3,55-3,42 (m, 2H), 2,43-2,34 (m, 2H), 2,34-2,24 (m, 2H), 2,20 (s, 3H).	C
266		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,01 (s, 1H), 8,67 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,46 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,21 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J=8,8 Hz, 2H), 4,06-3,72 (m, 6H), 3,22-2,99 (m, 4H), 2,84-2,54 (m, 5H), 1,18-0,86 (m, 6H).	B
268		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,40 (s, 1H), 8,70 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,57 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,49 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,21 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,98-3,70 (m, 6H).	B

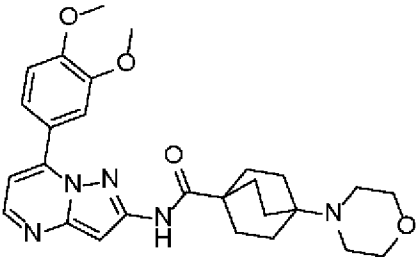
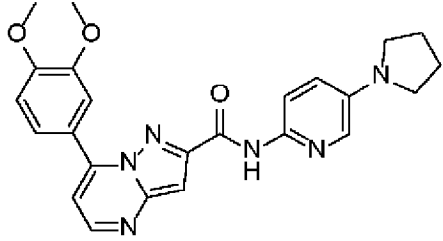
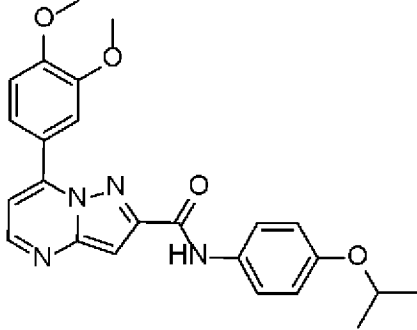
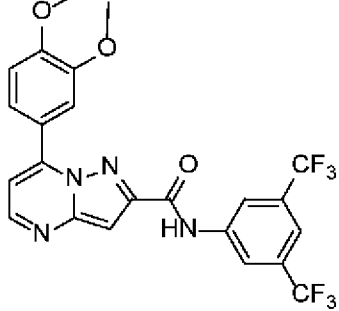
269		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,02 (s, 1H), 8,68 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,08-7,99 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,21 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 4,00-3,79 (m, 6H), 3,19-3,01 (m, 4H), 1,73-1,57 (m, 4H), 1,57-1,44 (m, 2H).	B
270		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,05 (s, 1H), 8,68 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,21 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 4,01-3,76 (m, 6H), 3,25-3,03 (m, 4H), 2,49-2,32 (m, 4H), 1,18-0,93 (m, 3H).	B
271		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,07 (s, 1H), 8,68 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,09-7,98 (m, 1H), 7,98-7,88 (m, 1H), 7,66 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,21 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 4,00-3,82 (m, 6H), 3,55-3,43 (m, 4H), 3,15-2,96 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).	B
272		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 8,23-8,04 (m, 2H), 7,95 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,61-7,51 (m, 1H), 7,48 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 3,91 (s, 6H), 3,54-3,43 (m, 4H), 3,19-3,03 (m, 4H), 1,43	B

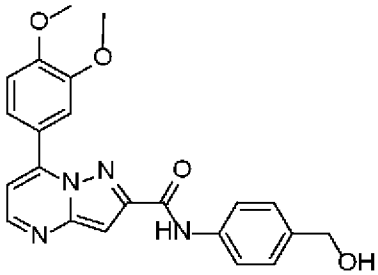
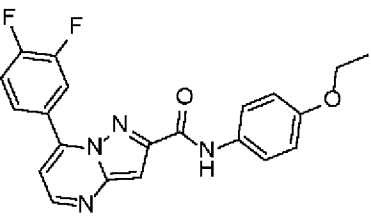
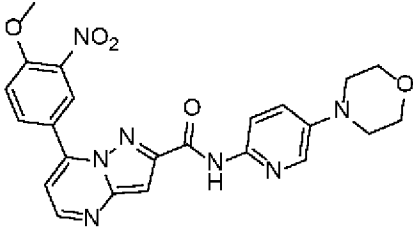
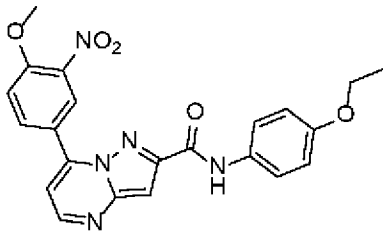
		(s, 9H).	
273		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,04 (s, 1H), 8,68 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J=3,9$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 5,96-5,69 (m, 2H), 4,01-3,79 (m, 6H), 3,74-3,55 (m, 2H), 3,33-3,29 (m, 2H), 2,31-2,14 (m, 2H).	B
274		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,05 (s, 1H), 8,68 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,11-8,00 (m, 1H), 7,99-7,91 (m, 1H), 7,64 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 4,07-3,73 (m, 10H), 3,31-3,16 (m, 4H), 1,86-1,65 (m, 4H).	B
275		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,61 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,15-7,81 (m, 6H), 7,51 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,49-4,25 (m, 2H), 4,01-3,76 (m, 6H), 3,33-3,26 (m, 4H), 2,72 (t, $J=5,5$ Hz, 2H), 2,49-2,39 (m, 4H), 1,40 (s, 9H).	C
276		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,98 (s, 1H), 8,68 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 3,99-3,81 (m,	C

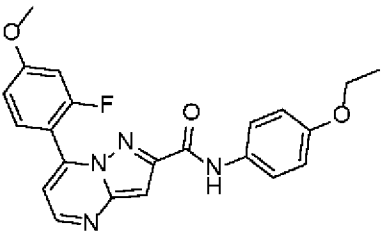
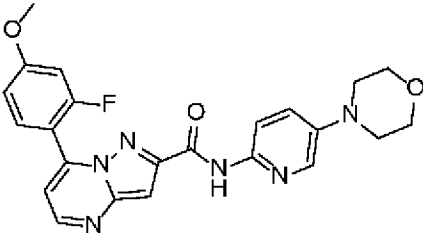
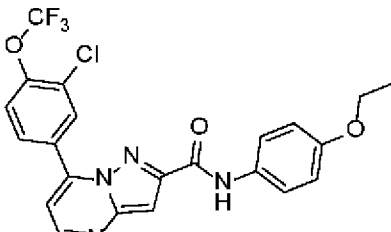
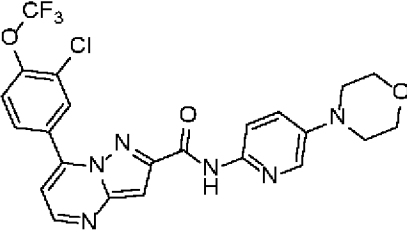
		6H), 2,89 (s, 6H).	
277		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,68 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,58 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,33-7,10 (m, 2H), 6,55 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 3,97-3,75 (m, 6H), 3,29-3,13 (m, 4H), 2,06-1,87 (m, 4H).	B
278		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,54 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 8,07-7,98 (m, 1H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7,86-7,69 (m, 2H), 7,60 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 3,99-3,78 (m, 6H).	B
279		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,58 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,03 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89-7,70 (m, 2H), 7,50 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,98-3,81 (m, 6H).	B
280		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,21 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,69 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J=6,2$ Hz, 1H), 3,93-3,87 (m, 6H), 3,72 (d, $J=6,1$ Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).	C

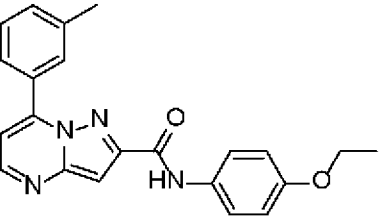
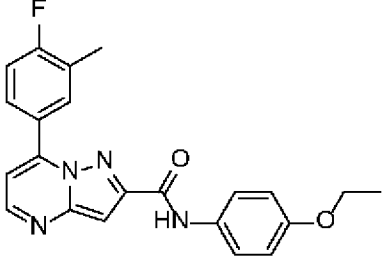
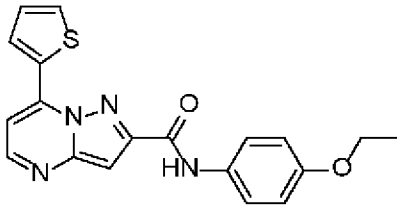
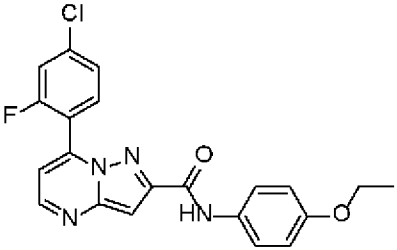
281		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,20 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,69 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J=8,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 4,16-4,07 (m, 1H), 3,93-3,88 (m, 6H), 1,40 (s, 9H), 1,27 (d, $J=7,0$ Hz, 3H).	C
282		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,18 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,69 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 3,98-3,85 (m, 7H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,91 (d, $J=6,6$ Hz, 6H).	C
283		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,17 (s, 1H), 8,69 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,92-3,89 (m, 6H), 3,29 -3,27 (m, 2H).	C

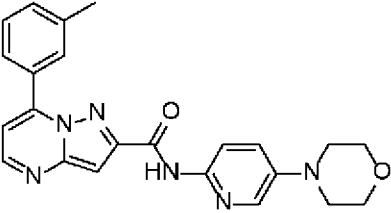
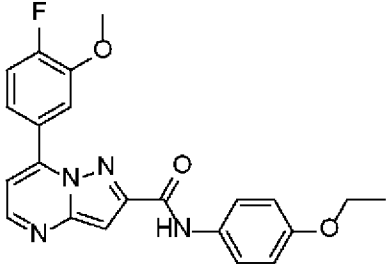
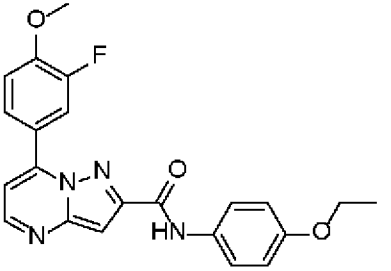
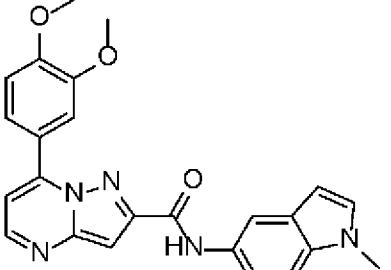
284		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,16 (s, 1H), 8,68 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,93 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,47 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,92-3,88 (m, 6H), 3,42 (q, J=6,9 Hz, 1H), 1,22 (d, J=6,9 Hz, 3H).	C
285		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,04 (s, 1H), 8,68 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,02 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,96-7,95 (m, 1H), 7,68 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,47 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,22 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J=9,1 Hz, 2H), 3,92-3,88 (m, 6H), 3,59 (t, J=6,0 Hz, 4H), 2,44 (t, J=6,0 Hz, 4H).	B
286		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,90 (s, 1H), 8,71 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,15-8,12 (m, 2H), 7,96-7,93 (m, 2H), 7,57 (dd, J=9,0, 3,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,24 (d, J=8,2 Hz, 1H), 3,94-3,89 (m, 6H), 3,38-3,36 (m, 4H), 3,24-3,22 (m, 4H).	B
287		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,14 (s, 1H), 8,51 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,84-7,78 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,03 (d, J=9,0 Hz, 2H), 4,12 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,90-3,84 (m, 6H), 1,35 (t, J=7,0 Hz, 3H).	F

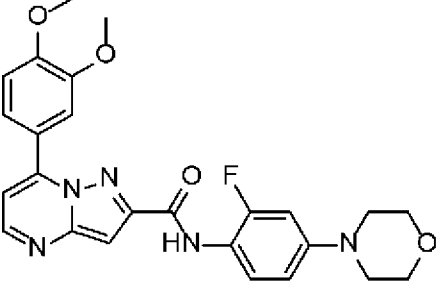
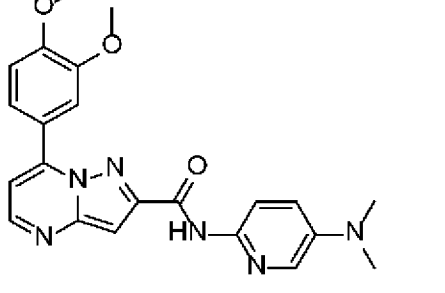
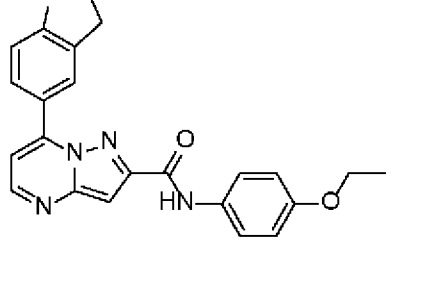
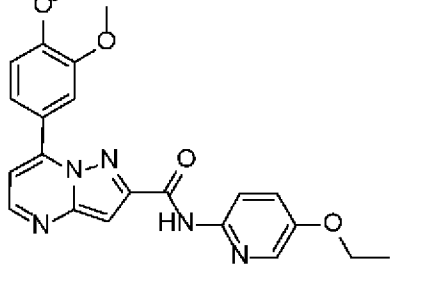
288		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (s, 1H), 8,47 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,17 -7,13 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 3,88-3,84 (m, 6H), 3,55-3,49 (m, 4H), 2,47-2,41 (m, 4H), 1,90-1,82 (m, 6H), 1,56-1,47 (m, 6H).	F
289		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,76 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J=8,5$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,90 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,24 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J=9,0, 3,0$ Hz, 1H), 3,94-3,89 (m, 6H), 3,31-3,25 (m, 4H), 1,99-1,96 (m, 4H).	B
290		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,10 (s, 1H), 8,68 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,21 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 4,63-4,53 (m, 1H), 3,92-3,86 (m, 6H), 1,28-1,24 (m, 6H).	C
291		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,01 (dd, $J=8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,51 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,92-3,88 (m, 6H).	B

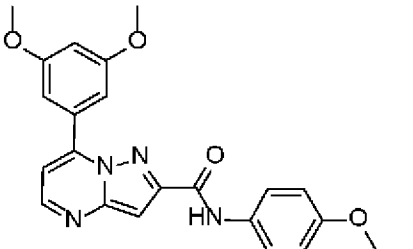
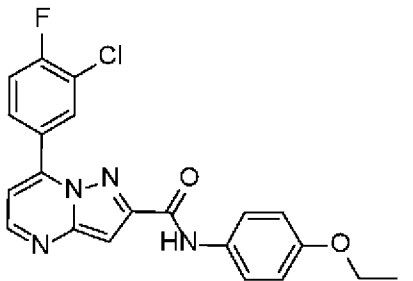
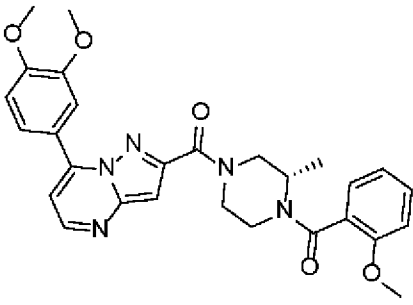
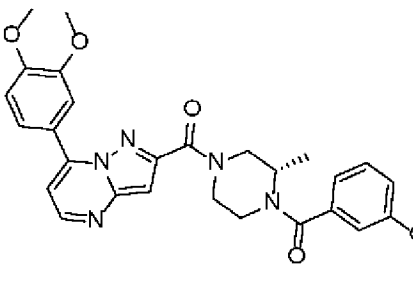
292		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,69 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 3H), 7,21 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 5,17 (t, $J=5,7$ Hz, 1H), 4,47 (d, $J=5,7$ Hz, 2H), 3,92-3,86 (m, 6H).	C
293		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,17 (s, 1H), 8,74 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,52-8,45 (m, 1H), 8,22-8,15 (m, 1H), 7,77-7,65 (m, 3H), 7,49 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,97-6,91 (m, 2H), 4,01 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,33 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).	B
294		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,10 (s, 1H), 8,86 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,74 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,61 (dd, $J=8,9, 2,3$ Hz, 1H), 8,12-8,06 (m, 2H), 7,63 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,80-3,70 (m, 4H), 3,20-3,10 (m, 4H).	B
295		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,12 (s, 1H), 8,94 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,73 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,65 (dd, $J=8,9, 2,3$ Hz, 1H), 7,71-7,66 (m, 2H), 7,61 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,98-6,91 (m, 2H), 4,10-3,98 (m, 5H), 1,33 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).	C

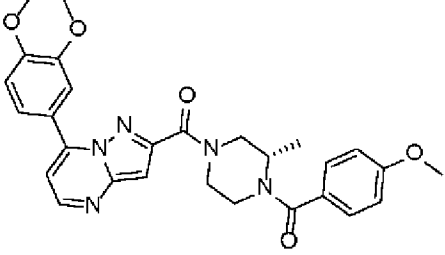
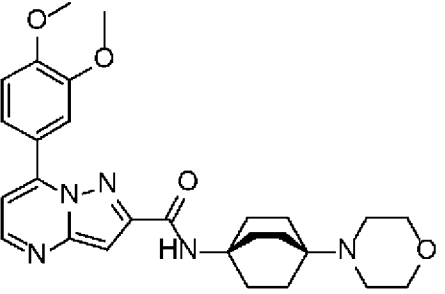
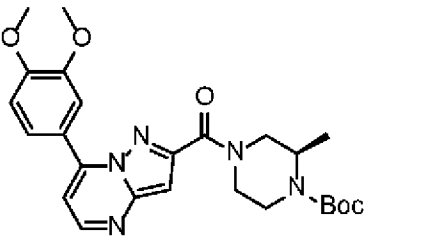
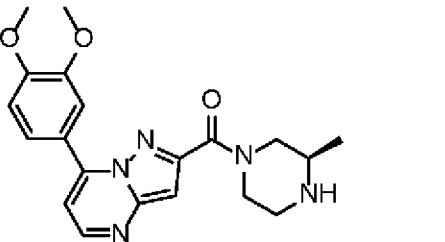
296		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,04 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 7,94 (t, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,68-7,62 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,13 (dd, $J=12,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J=8,7, 2,5$ Hz), 6,93-6,87 (m, 2H), 4,01 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,32 (t, $J=7,0$ Hz, 2H).	C
297		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,77 (s, 1H), 8,72 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 8,10-8,04 (m, 2H), 7,93 (t, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J=9,1, 3,1$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (dd, $J=4,3, 0,8$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J=12,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J=8,7, 2,5$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,78 -3,71 (m, 4H), 3,17-3,11 (m, 4H).	B
298		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,16 (s, 1H), 8,76 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J=8,7, 2,2$ Hz, 1H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,71-7,64 (m, 2H), 7,54 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,96-6,90 (m, 2H), 4,01 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,32 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).	C
299		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,12 (s, 1H), 8,77 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,37 (dd, $J=8,7, 2,2$ Hz, 1H), 8,12-8,05 (m, 2H), 7,90-7,84 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 3,80-3,70 (m, 4H), 3,18-3,12 (m, 4H).	B

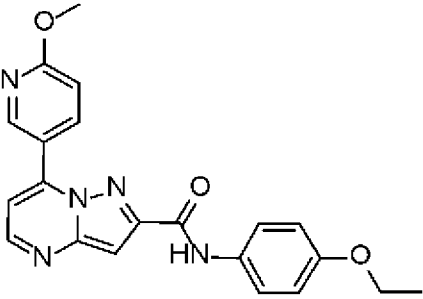
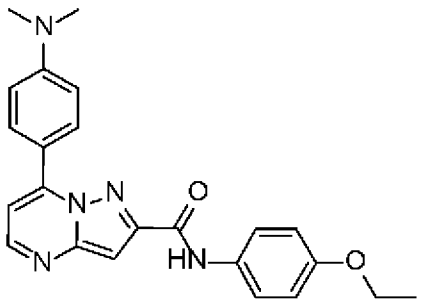
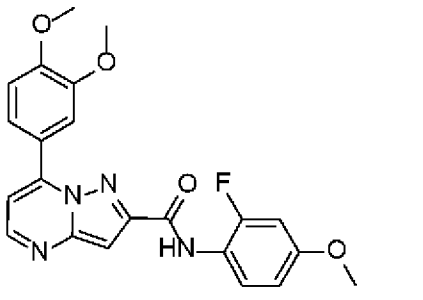
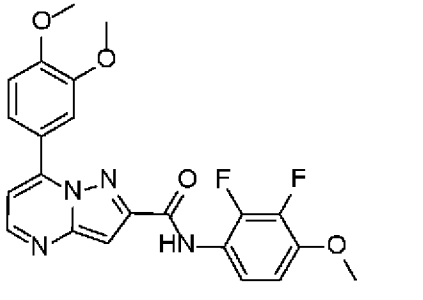
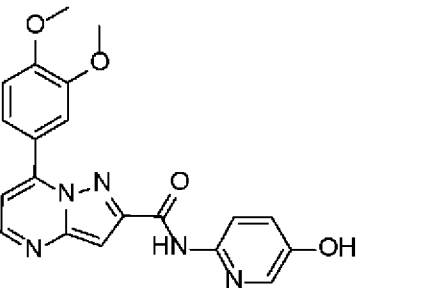
301		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,11 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,09-8,04 (m, 2H), 7,69 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,40 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,94 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 4,02 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,46 (s, 1H), 1,33 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).	B
302		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,12 (s, 1H), 8,72 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,24-8,20 (m, 2H), 7,70-7,68 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,95-6,93 (m, 2H), 4,02 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,40-2,38 (m, 3H), 1,33 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).	C
303		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,14 (s, 1H), 8,75 (dd, $J=3,9, 1,1$ Hz, 1H), 8,70 (d, $J=4,7$ Hz, 1H), 8,16 (dd, $J=5,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J=4,7$ Hz, 1H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,98-6,96 (m, 2H), 4,04 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,34 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).	C
304		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,07 (s, 1H), 8,76 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 8,01 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J=10,1, 1,9$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,59 (dd, $J=8,4, 1,9$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,92 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 4,01 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,32 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).	C

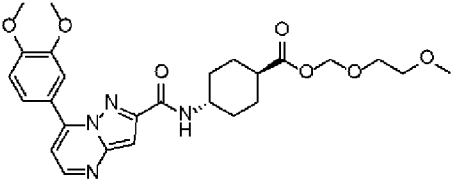
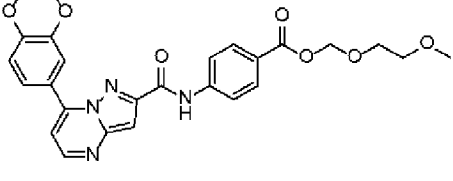
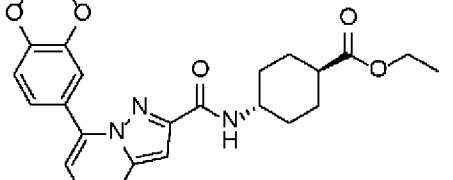
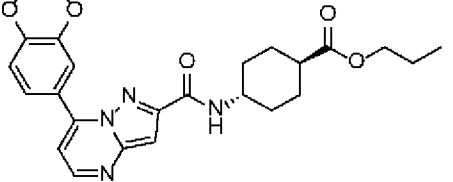
306		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,73 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,11-8,05 (m, 3H), 7,97 (s, 1H), 7,58-7,48 (m, 3H), 7,40-7,39 (m, 2H), 3,76 (t, $J=4,8$ Hz, 4H), 3,15 (t, $J=4,8$ Hz, 4H), 2,46 (s, 3H).	B
307		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,13 (s, 1H), 8,73 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,09 (dd, $J=8,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,70-7,68 (m, 2H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,95-6,93 (m, 2H), 4,02 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,33 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).	C
308		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,16 (s, 1H), 8,69 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J=12,9, 2,2$ Hz, 1H), 8,25-8,23 (m, 1H), 7,70-7,68 (m, 2H), 7,47 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,95-6,93 (m, 2H), 4,02 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,33 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).	C
309		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,10 (s, 1H), 8,69 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,07-8,04 (m, 2H), 7,96 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,49-7,48 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,34 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,43 (dd, $J=3,0, 0,7$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).	C

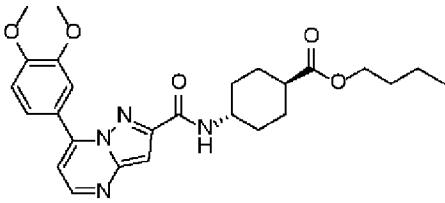
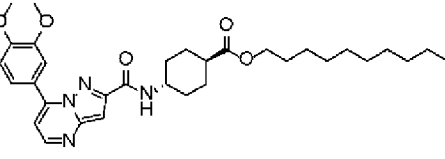
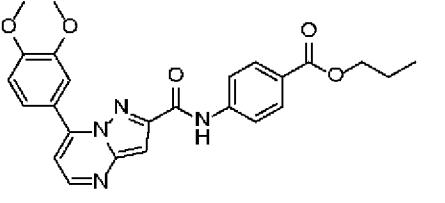
311		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,72 (s, 1H), 8,69 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,97-7,93 (m, 2H), 7,64 (t, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,20 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J=14,1, 2,6$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J=8,9, 2,4$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,74 (t, $J=4,8$ Hz, 4H), 3,15 (t, $J=4,8$ Hz, 4H).	B
312		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,78 (s, 1H), 8,69 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,91-7,89 (m, 2H), 7,47 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (dd, $J=9,1, 3,1$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,92-3,90 (m, 6H), 2,92 (s, 6H).	B
313		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,10 (s, 1H), 8,65 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (dd, $J=8,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,71-7,69 (m, 2H), 7,35 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,01 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,95-6,92 (m, 2H), 4,68 (t, $J=8,8$ Hz, 2H), 4,02 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,39-3,34 (m, 2H), 1,33 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).	C
314		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,98 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J=9,0, 3,1$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,36 (s,	B

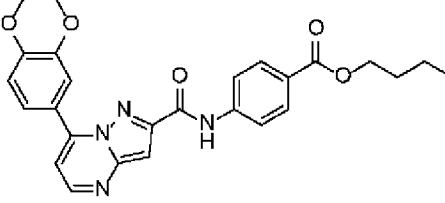
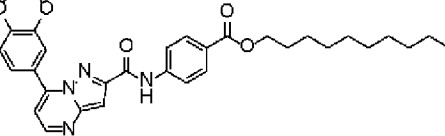
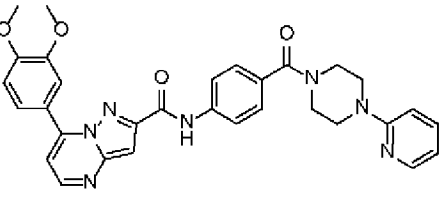
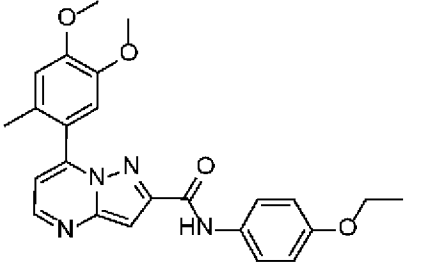
		1H), 7,23 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,11 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,93-3,87 (m, 6H), 1,35 (t, J=7,0 Hz, 3H).	
315		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,13 (s, 1H), 8,71 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J=9,1 Hz, 2H), 7,45 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J=2,3 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,95-6,90 (m, 2H), 6,78 (t, J=2,3 Hz, 1H), 4,01 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,90-3,82 (m, 6H), 1,32 (t, J=7,0 Hz, 3H).	C
316		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,15 (s, 1H), 8,74 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,51 (dd, J=7,2, 2,3 Hz, 1H), 8,39-8,31 (m, 1H), 7,74-7,64 (m, 3H), 7,49 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,98-6,89 (m, 2H), 4,01 (q, J=7,0 Hz, 2H), 1,33 (t, J=7,0 Hz, 3H).	C
317		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,61-8,52 (m, 1H), 7,80-7,53 (m, 2H), 7,44-7,28 (m, 1H), 7,25-6,83 (m, 6H), 5,23-4,36 (m, 3H), 4,05-3,74 (m, 10H), 3,70-2,77 (m, 3H), 1,39-1,07 (m, 3H).	D
318		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,61-8,53 (m, 1H), 7,76-7,54 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,17 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,08-6,89 (m, 5H), 4,95-4,47 (m, 3H), 4,04-3,78 (m, 10H), 3,63-2,69 (m, 3H), 1,41-1,19 (m, 3H).	D

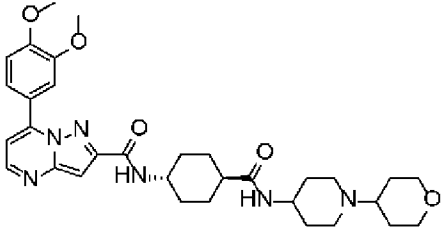
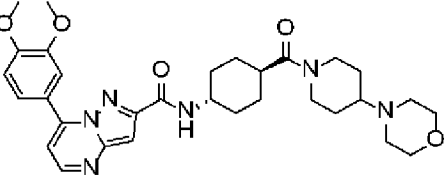
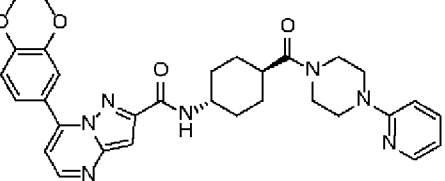
319		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,61-8,54 (m, 1H), 7,75-7,54 (m, 2H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,17 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,07-6,90 (m, 4H), 4,86-4,42 (m, 3H), 4,03-3,79 (m, 10H), 3,46-2,86 (m, 3H), 1,38-1,19 (m, 3H).	D
320		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,54 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J=8,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,06 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,75-3,68 (m, 4H), 2,60-2,51 (m, 4H), 2,12-2,06 (m, 6H), 1,78-1,69 (m, 6H).	A
321		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,59-8,53 (m, 1H), 7,74-7,58 (m, 2H), 7,15 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,07-6,95 (m, 2H), 4,70-4,18 (m, 3H), 4,03-3,80 (m, 7H), 3,43-2,87 (m, 3H), 1,51-1,41 (m, 9H), 1,24-1,08 (m, 3H).	D
322		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,60-8,52 (m, 1H), 7,76-7,65 (m, 2H), 7,12-7,07 (m, 1H), 7,06-6,95 (m, 2H), 4,71-4,43 (m, 2H), 4,01-3,87 (m, 6H), 3,26-3,07 (m, 1H), 3,01-2,45 (m, 4H), 1,18-0,95 (m, 3H).	D

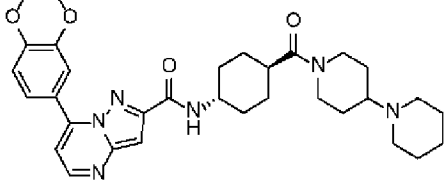
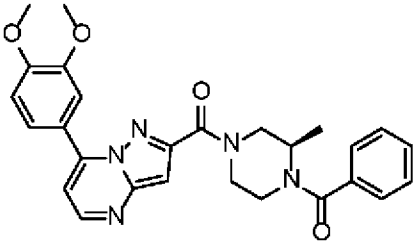
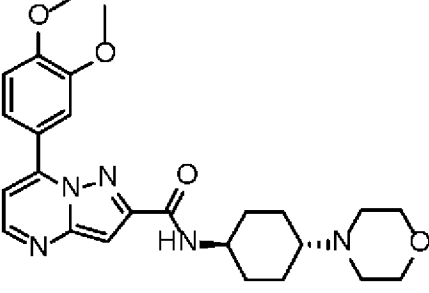
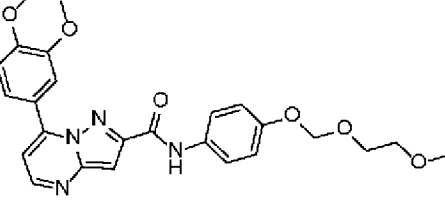
323		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,16 (s, 1H), 9,18 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,74-8,63 (m, 2H), 7,71-7,64 (m, 2H), 7,50 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,09 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,97-6,90 (m, 2H), 4,06-3,98 (m, 5H), 1,33 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).	C
324		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,10 (s, 1H), 8,59 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J=9,1$ Hz, 2H), 7,74-7,67 (m, 2H), 7,37 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,98-6,86 (m, 4H), 4,02 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,07 (s, 6H), 1,33 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).	C
325		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,83 (s, 1H), 8,69 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,10-7,87 (m, 2H), 7,67 (t, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J=12,4, 2,7$ Hz, 1H), 6,90-6,80 (m, 1H), 3,95-3,86 (m, 6H), 3,79 (s, 3H).	C
326		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,05 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,58-7,38 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 3,94-3,85 (m, 9H).	C
327		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,94-9,67 (m, 2H), 8,70 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,99-7,85 (m, 3H), 7,48 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,38-7,27 (m, 2H), 7,23 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,91 (s, 6H).	B

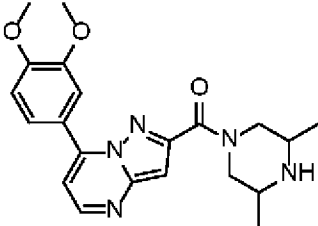
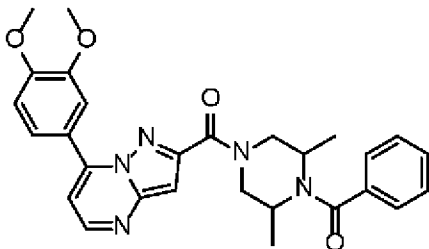
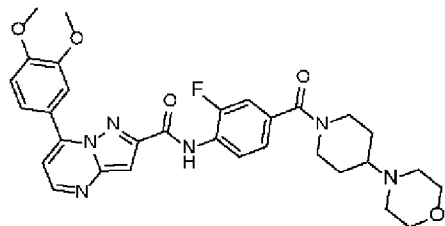
328		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,53-3,43 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,39-2,20 (m, 1H), 2,07-1,82 (m, 4H), 1,58-1,37 (m, 4H).	A
329		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,63 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,10-7,98 (m, 5H), 7,96 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,97-3,86 (m, 6H), 3,86-3,78 (m, 2H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,24 (s, 3H).	C
330		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J=8,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,06 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,95-3,85 (m, 6H), 3,84-3,73 (m, 1H), 2,31-2,18 (m, 1H), 2,02-1,81 (m, 4H), 1,53-1,36 (m, 4H), 1,19 (t, $J=7,1$ Hz, 3H).	A
331		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,98 (t,	A

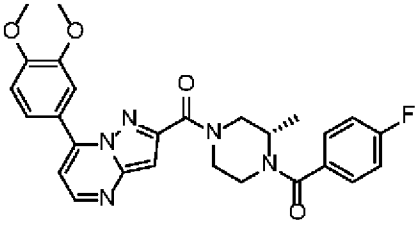
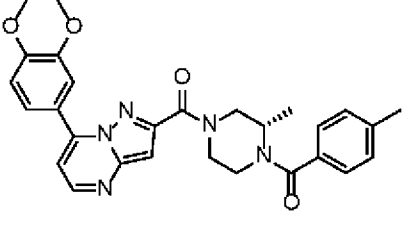
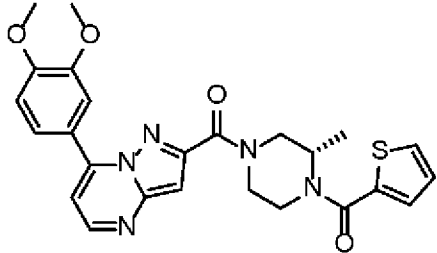
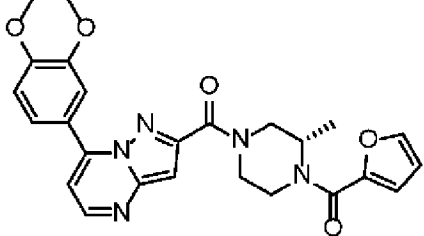
		J=6,6 Hz, 2H), 3,94-3,86 (m, 6H), 3,85-3,70 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,06-1,81 (m, 4H), 1,68-1,52 (m, 2H), 1,52-1,35 (m, 4H), 0,89 (t, J=7,4 Hz, 3H).	
332		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,64 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,96 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J=8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,02 (t, J=6,5 Hz, 2H), 3,95-3,84 (m, 6H), 3,83-3,72 (m, 1H), 2,33-2,19 (m, 1H), 2,05-1,80 (m, 4H), 1,63-1,51 (m, 2H), 1,51-1,38 (m, 4H), 1,38-1,27 (m, 2H), 0,90 (t, J=7,4 Hz, 3H).	A
333		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,64 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,01 (t, J=6,5 Hz, 2H), 3,94-3,85 (m, 6H), 3,83-3,72 (m, 1H), 2,33-2,20 (m, 1H), 2,03-1,81 (m, 4H), 1,62-1,51 (m, 2H), 1,51-1,36 (m, 4H), 1,33-1,18 (m, 14H), 0,86 (t, J=6,8 Hz, 3H).	A
335		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,59 (s, 1H), 8,70 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,07-7,91 (m, 6H), 7,50 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,22 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,22 (t, J=6,6 Hz, 2H), 3,94-3,85 (m, 6H), 1,79-	C

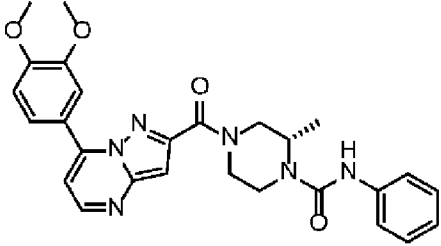
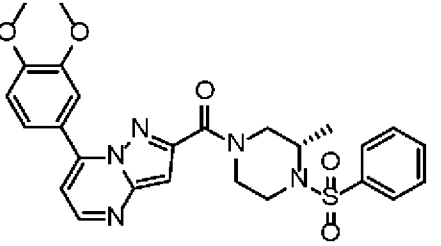
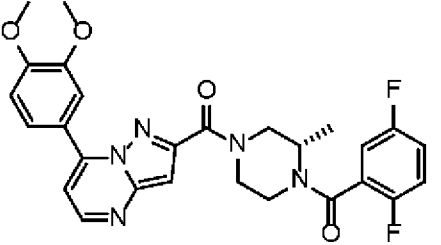
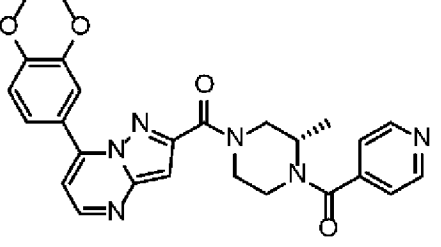
		1,67 (m, 2H), 0,98 (t, J=7,4 Hz, 3H).	
336		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,61 (s, 1H), 8,71 (d, J=4,8 Hz, 1H), 8,08-7,91 (m, 6H), 7,51 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,22 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,27 (t, J=6,5 Hz, 2H), 3,98-3,85 (m, 6H), 1,78-1,63 (m, 2H), 1,51-1,37 (m, 2H), 0,95 (t, J=7,4 Hz, 3H).	C
337		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,61 (s, 1H), 8,71 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,09-7,91 (m, 6H), 7,51 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,22 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,26 (t, J=6,5 Hz, 2H), 3,97-3,80 (m, 6H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,49-1,13 (m, 14H), 0,94-0,79 (m, 3H).	C
338		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,47 (s, 1H), 8,70 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,13 (dd, J=4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,02 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,99-7,88 (m, 3H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,53-7,45 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,71-6,65 (m, 1H), 3,96-3,85 (m, 6H), 3,81-3,43 (m, 8H).	C
339		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,01 (s, 1H), 8,70 (d, J=4,2 Hz, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,20-7,12 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,94-6,86 (m, 2H), 4,00 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,32 (t, J=7,0	C

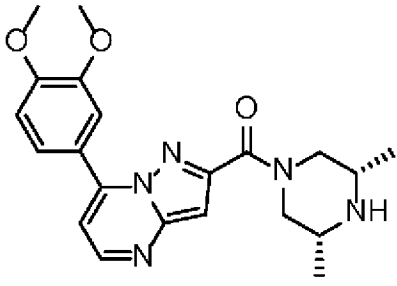
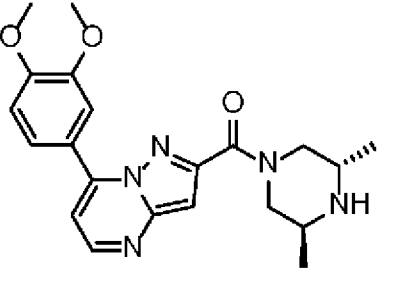
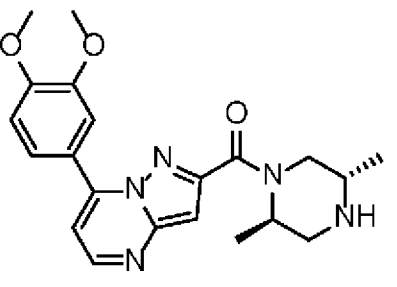
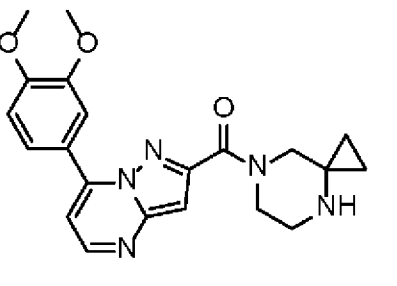
340		<p>Hz, 3H).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,99 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,88 (dd, J=8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,75-7,62 (m, 1H), 7,43 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J=0,5 Hz, 1H), 3,96-3,83 (m, 8H), 3,82-3,71 (m, 1H), 3,59-3,48 (m, 1H), 3,31-3,20 (m, 3H), 3,03-2,81 (m, 2H), 2,43-2,17 (m, 2H), 2,13-1,98 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 2H), 1,81-1,62 (m, 6H), 1,57-1,28 (m, 8H).</p>	A
341		<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,44-4,32 (m, 1H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,91-3,84 (m, 6H), 3,83-3,71 (m, 1H), 3,56 (t, J=4,2 Hz, 4H), 3,06-2,95 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 4H), 2,41-2,30 (m, 1H), 1,95-1,66 (m, 6H), 1,54-1,39 (m, 4H), 1,36-1,07 (m, 4H).</p>	A
342		<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,19-8,08 (m, 2H), 7,97 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,61-7,51 (m, 1H), 7,43 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,85 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,71-6,63 (m, 1H), 3,96-3,84 (m,</p>	A

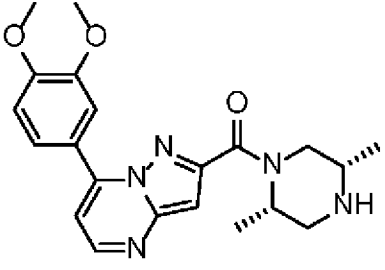
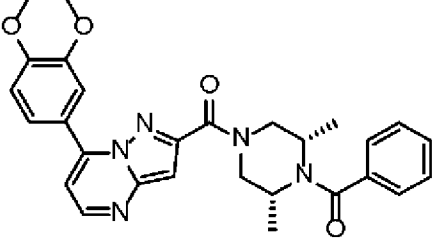
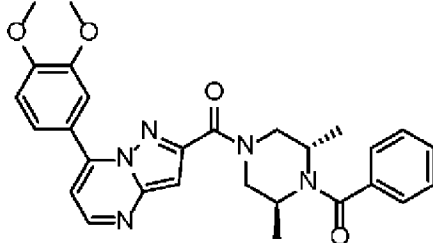
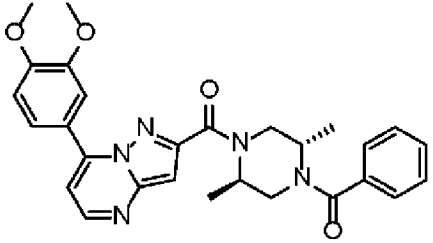
		6H), 3,85-3,73 (m, 1H), 3,66-3,41 (m, 8H), 2,66-2,55 (m, 1H), 1,98-1,84 (m, 2H), 1,83-1,69 (m, 2H), 1,59-1,38 (m, 4H).	
343		¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,61 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,80 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,24-7,15 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,22-4,09 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 6H), 3,18-3,06 (m, 1H), 2,82-2,52 (m, 7H), 2,16-1,93 (m, 4H), 1,91-1,79 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 6H), 1,59-1,35 (m, 7H).	A
344		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,57 (s, 1H), 7,75-7,54 (m, 2H), 7,49-7,33 (m, 5H), 7,17 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,07-6,94 (m, 2H), 5,04-4,44 (m, 3H), 4,07-3,85 (m, 7H), 3,51-2,85 (m, 3H), 1,37-1,22 (m, 3H).	D
345		¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,59 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,80 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,27 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 3,98-3,85 (m, 7H), 3,78-3,67 (m, 4H), 2,77-2,63 (m, 4H), 2,51-2,36 (m, 1H), 2,18-2,01 (m, 4H), 1,55-1,38 (m, 4H).	A
346		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,13 (s, 1H), 8,64 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,97 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,43 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,16 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,03-6,96 (m, 2H), 5,19 (s,	C

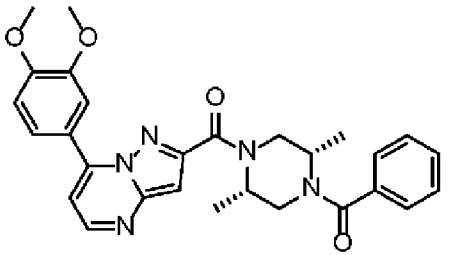
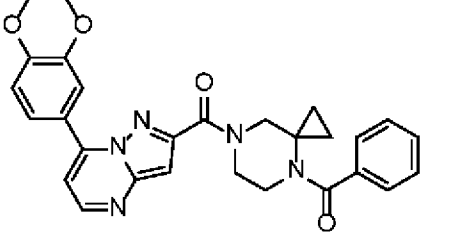
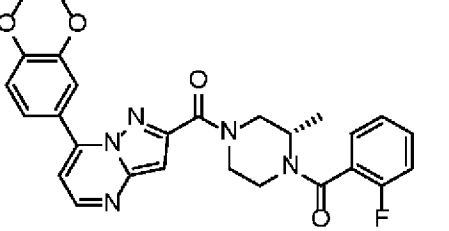
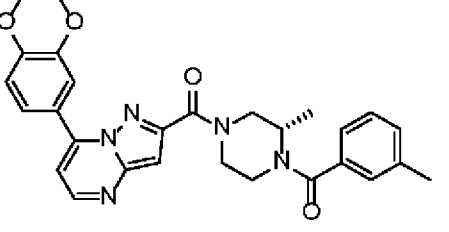
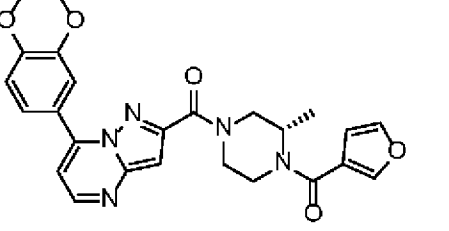
		2H), 3,90-3,81 (m, 6H), 3,73-3,63 (m, 2H), 3,45-3,39 (m, 2H), 3,18 (s, 3H).	
347		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,56 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J=8,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,03 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 4,74-4,65 (m, 1H), 4,54-4,46 (m, 1H), 4,00-3,94 (m, 6H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,77-2,67 (m, 1H), 2,46-2,37 (m, 1H), 1,15 (d, $J=6,3$ Hz, 3H), 0,98 (d, $J=6,3$ Hz, 3H).	D
348		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J=8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,45-7,39 (m, 3H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,06-6,94 (m, 2H), 4,86-4,22 (4H), 4,02-3,90 (m, 6H) 3,45 -3,30 (m, 1H), 3,09-2,96 (m, 1H), 1,44-1,33 (m, 3H), 1,32-1,24 (m, 3H).	D
349		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,31 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 8,65-8,60 (m, 2H), 7,85 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J=8,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,10 (dd, $J=6,4, 2,1$ Hz, 2H), 4,80-4,50 (m, 1H), 4,06-3,96 (m, 6H), 3,95-3,79 (m, 1H), 3,78-3,66 (m, 4H), 3,16-2,70 (m, 2H), 2,64-2,52 (m, 4H), 2,51-2,38 (m, 1H), 2,06-1,74 (m, 2H), 1,56-1,35 (m, 2H).	B

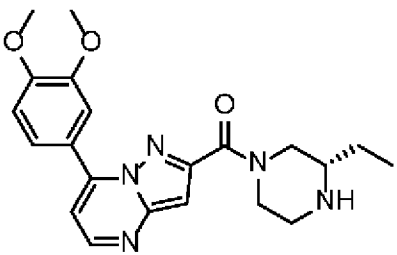
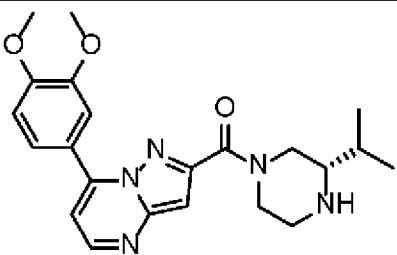
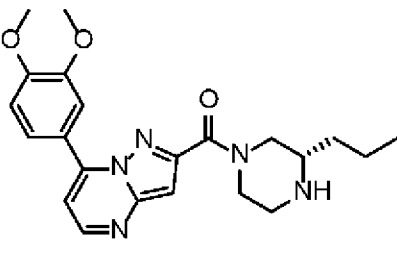
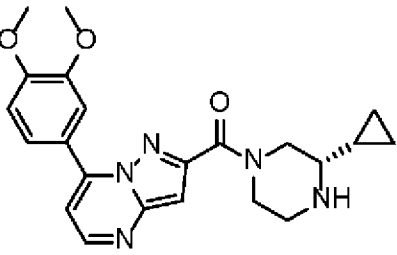
350		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,67 (dd, J=4,3, 1,8 Hz, 1H), 7,83-7,70 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,38 (dd, J=9,1, 4,3 Hz, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,05 (d, J=23,7 Hz, 1H), 4,77-4,24 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,27-2,95 (m, 3H), 1,23-1,06 (m, 3H).	D
351		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,66 (dd, J=4,2, 2,3 Hz, 1H), 7,86-7,69 (m, 2H), 7,38 (dd, J=9,6, 4,3 Hz, 1H), 7,34-7,24 (m, 4H), 7,22-7,13 (m, 1H), 7,06 (d, J=24,2 Hz, 1H), 4,62-4,25 (m, 3H), 3,94-3,72 (m, 6H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,29-2,93 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,27-1,01 (m, 3H).	D
352		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,70-8,63 (m, 1H), 7,85-7,72 (m, 3H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,23-7,12 (m, 2H), 7,07 (d, J=23,6 Hz, 1H), 4,75-4,03 (m, 5H), 3,94-3,80 (m, 6H), 3,53 (dd, J=13,5, 3,4 Hz, 1H), 3,20-3,00 (m, 1H), 1,31-1,12 (m, 3H).	D
353		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,67 (dd, J=4,3, 1,6 Hz, 1H), 7,89-7,70 (m, 3H), 7,39 (dd, J=8,8, 4,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=8,4, 3,9 Hz, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,67-6,61 (m, 1H), 4,78-4,10 (m, 5H), 3,90-3,81 (m, 6H), 3,57-3,48 (m, 1H), 3,20-2,99 (m, 1H), 1,30-1,12 (m, 3H).	D

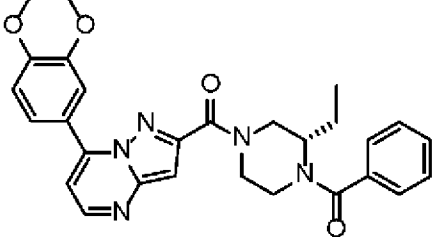
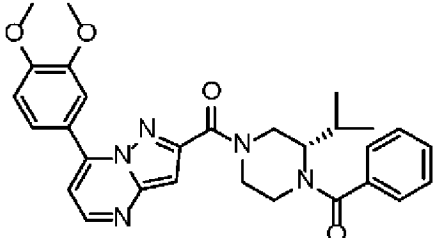
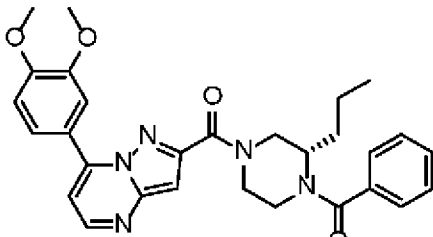
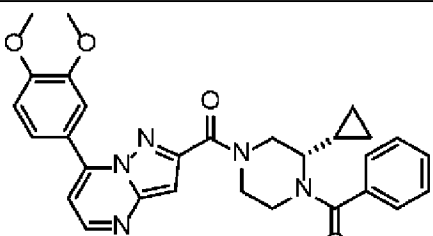
354		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71-8,63 (m, 1H), 8,55 (d, $J=3,8$ Hz, 1H), 7,89-7,70 (m, 2H), 7,52-7,35 (m, 3H), 7,30-7,16 (m, 3H), 7,14-7,02 (m, 1H), 6,94 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 4,59-4,27 (m, 3H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,95-3,82 (m, 6H), 3,52-3,40 (m, 1H), 3,32-2,93 (m, 2H), 1,20-1,02 (m, 3H).	D
355		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (t, $J=4,3$ Hz, 1H), 7,89-7,73 (m, 4H), 7,73-7,58 (m, 3H), 7,38 (dd, $J=10,9, 4,4$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J=12,3, 8,6$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J=26,4$ Hz, 1H), 4,46-3,97 (m, 3H), 3,95-3,77 (m, 6H), 3,77-3,58 (m, 1H), 3,31-3,07 (m, 2H), 2,99-2,77 (m, 1H), 0,99-0,82 (m, 3H).	D
356		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,73-8,62 (m, 1H), 7,90-7,66 (m, 2H), 7,49-7,28 (m, 4H), 7,26-7,00 (m, 2H), 4,94-4,19 (m, 3H), 3,97-3,71 (m, 6H), 3,71-3,48 (m, 1H), 3,30-2,90 (m, 3H), 1,32-1,02 (m, 3H).	D
357		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,76-8,59 (m, 3H), 7,90-7,64 (m, 2H), 7,50-7,30 (m, 3H), 7,26-6,98 (m, 2H), 4,93-4,15 (m, 4H), 3,95-3,68 (m, 6H), 3,65-3,46 (m, 1H), 3,19-2,91 (m, 2H), 1,33-1,00 (m, 3H).	D

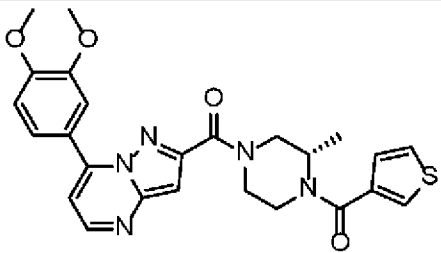
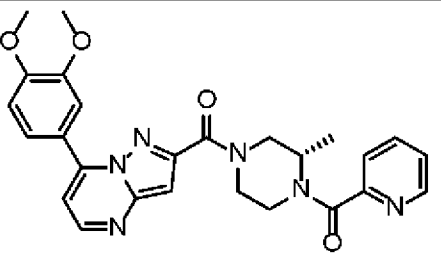
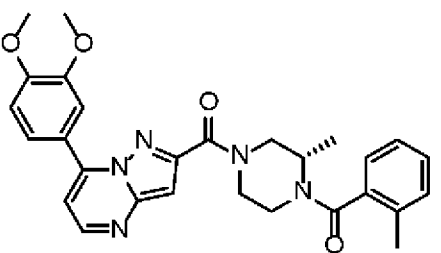
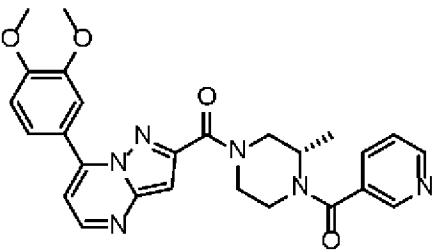
358		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,84-7,74 (m, 2H), 7,37 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,54-4,31 (m, 2H), 3,91-3,82 (m, 6H), 2,89-2,61 (m, 3H), 2,36 (t, $J=12,2$ Hz, 1H), 1,06 (d, $J=6,1$ Hz, 3H), 0,91 (d, $J=6,0$ Hz, 3H).	D
359		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,84-7,73 (m, 2H), 7,37 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,97-3,65 (m, 8H), 3,53-3,42 (m, 2H), 3,22-3,05 (m, 2H), 1,06 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,94 (d, $J=6,5$ Hz, 3H).	D
360		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,91-7,70 (m, 2H), 7,37 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,73-3,97 (m, 2H), 3,94-3,75 (m, 6H), 3,29-3,01 (m, 4H), 1,30 (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 1,09 (d, $J=6,4$ Hz, 3H).	D
361		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (dd, $J=6,3, 4,5$ Hz, 1H), 7,85-7,64 (m, 2H), 7,36 (dd, $J=18,4, 4,4$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J=12,2, 8,6$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J=18,0$ Hz, 1H), 3,92-3,82 (m, 6H), 3,80-3,50 (m, 4H), 2,84-2,73 (m, 2H), 0,56-0,45 (m, 2H), 0,42-0,34 (m, 2H).	D

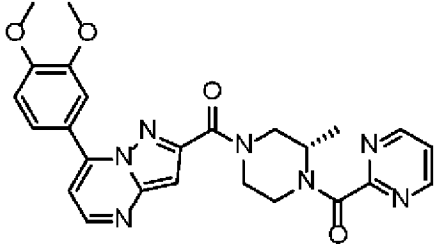
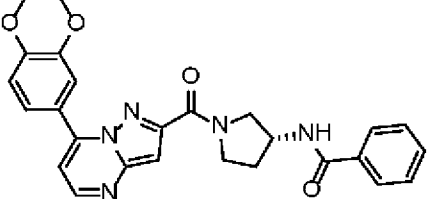
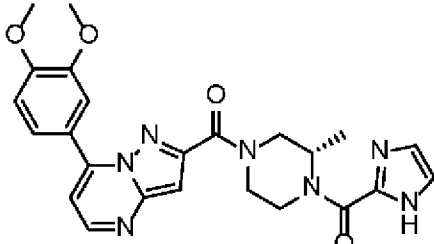
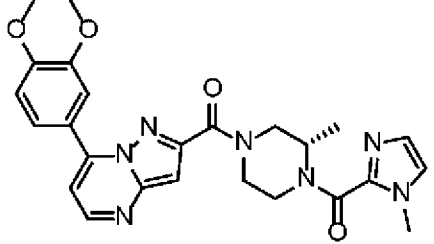
362		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,65 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,90-7,70 (m, 2H), 7,37 (t, J=4,6 Hz, 1H), 7,18 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,72-4,14 (m, 2H), 3,92-3,82 (m, 6H), 2,93-2,53 (m, 4H), 1,37-1,20 (m, 3H), 1,13-0,88 (m, 3H).	D
363		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,67 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,83-7,74 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,52-7,42 (m, 3H), 7,42-7,32 (m, 3H), 7,17 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,59-4,21 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,52-3,40 (m, 2H), 3,18-3,07 (m, 1H), 1,34-1,04 (m, 6H).	D
364		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,74-8,57 (m, 1H), 7,97-7,70 (m, 2H), 7,57-7,27 (m, 6H), 7,20 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,15-7,02 (m, 1H), 4,48-3,98 (m, 4H), 3,96-3,63 (m, 8H), 1,35-1,00 (m, 6H).	D
365		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,71-8,60 (m, 1H), 7,87 (dd, J=34,8, 7,5 Hz, 1H), 7,78-7,65 (m, 1H), 7,54-7,28 (m, 6H), 7,26-7,10 (m, 1H), 7,04 (dd, J=24,4, 8,8 Hz, 1H), 5,00-4,49 (m, 1H), 4,38-4,08 (m, 2H), 4,00-3,68 (m, 6H), 3,63-3,43 (m, 1H), 3,32-3,11 (m, 2H), 1,35-1,06 (m, 6H).	D

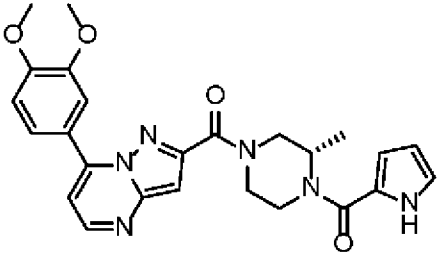
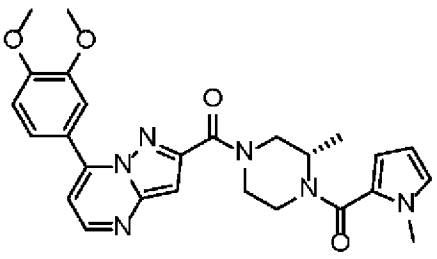
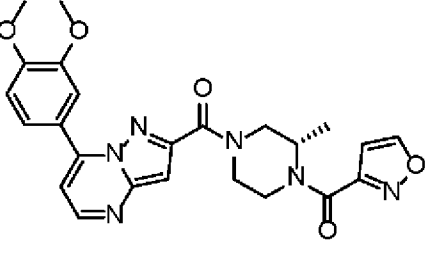
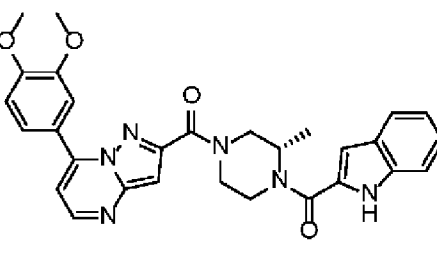
366		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,88-7,57 (m, 2H), 7,53-7,19 (m, 6H), 7,19-7,00 (m, 2H), 4,83-4,57 (m, 1H), 4,55-4,06 (m, 3H), 3,94-3,74 (m, 6H), 3,31-2,84 (m, 2H), 1,23-0,93 (m, 6H).	D
367		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,69-8,62 (m, 1H), 7,95-7,64 (m, 2H), 7,53-7,29 (m, 6H), 7,23-7,11 (m, 1H), 7,09-7,00 (m, 1H), 4,07-3,53 (m, 12H), 1,02-0,42 (m, 4H).	D
368		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,72-8,60 (m, 1H), 7,89-7,66 (m, 2H), 7,59-7,16 (m, 6H), 7,15-6,99 (m, 1H), 4,95-4,54 (m, 1H), 4,53-4,23 (m, 2H), 3,96-3,69 (m, 6H), 3,65-3,48 (m, 1H), 3,30-2,87 (m, 3H), 1,31-0,98 (m, 3H).	D
369		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 7,90-7,67 (m, 2H), 7,46-7,00 (m, 7H), 4,72-4,21 (m, 3H), 3,94-3,69 (m, 6H), 3,56-3,42 (m, 1H), 3,32-2,91 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,33-0,98 (m, 3H).	D
370		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (dd, $J=4,3, 1,9$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 7,87-7,69 (m, 3H), 7,39 (dd, $J=9,4, 4,4$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J=8,6, 3,7$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J=22,3$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,62-3,96 (m, 3H), 3,94-3,80 (m, 6H), 3,48 (dd, $J=13,3, 3,1$ Hz, 1H),	D

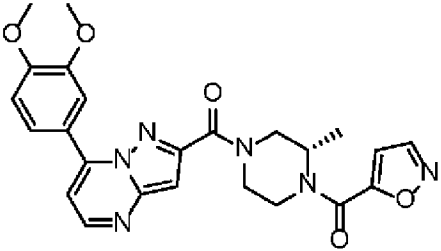
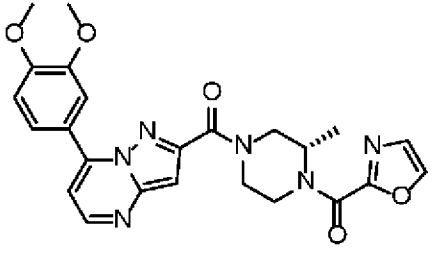
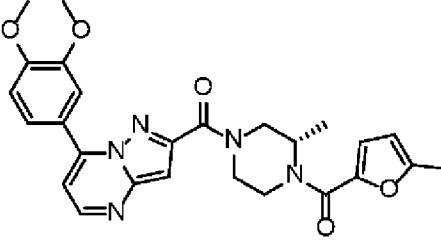
		3,32-2,93 (m, 3H), 1,28-1,08 (m, 3H).	
371		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,86-7,72 (m, 2H), 7,39 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J=11,5$, 8,5 Hz, 1H), 7,01 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 4,47-4,22 (m, 2H), 3,93-3,81 (m, 6H), 3,21-2,96 (m, 2H), 2,94-2,58 (m, 3H), 1,46-1,18 (m, 2H), 0,97-0,66 (m, 3H).	D
372		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,68-8,62 (m, 1H), 7,86-7,71 (m, 2H), 7,38 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 4,49-4,18 (m, 2H), 3,92-3,82 (m, 6H), 3,16-2,97 (m, 1H), 2,91-2,54 (m, 3H), 2,37-2,24 (m, 1H), 1,68-1,35 (m, 1H), 0,95 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 0,78-0,56 (m, 3H).	D
373		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (dd, $J=4,4$, 1,6 Hz, 1H), 7,85-7,71 (m, 2H), 7,37 (t, $J=4,6$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J=11,9$, 8,6 Hz, 1H), 7,00 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 4,43-4,19 (m, 2H), 3,91-3,81 (m, 6H), 3,16-2,57 (m, 5H), 1,45-1,29 (m, 2H), 1,24-0,99 (m, 2H), 0,95-0,66 (m, 3H).	D
374		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (t, $J=4,3$ Hz, 1H), 7,85-7,71 (m, 2H), 7,38 (dd, $J=4,4$, 1,4 Hz, 1H), 7,19 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 4,49-4,23 (m, 2H), 3,90-3,81 (m, 6H), 3,21-2,53	D

		(m, 5H), 1,96-1,85 (m, 1H), 0,84 - -0,31 (m, 4H).	
375		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 7,91-7,64 (m, 2H), 7,45-7,30 (m, 6H), 7,29- 6,98 (m, 2H), 4,80-4,21 (m, 3H), 3,99-3,63 (m, 6H), 3,61-3,42 (m, 1H), 3,31-2,85 (m, 3H), 1,80-1,39 (m, 2H), 0,83-0,33 (m, 3H).	D
376		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (dd, $J=12,3, 3,9$ Hz, 1H), 7,88- 7,66 (m, 2H), 7,53-7,33 (m, 6H), 7,28-7,03 (m, 2H), 4,82-4,15 (m, 3H), 3,95-3,71 (m, 6H), 3,67-3,42 (m, 1H), 3,29-2,84 (m, 3H), 2,11- 1,90 (m, 1H), 1,16-0,45 (m, 6H).	D
377		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 7,91-7,61 (m, 2H), 7,53-7,29 (m, 6H), 7,26- 7,11 (m, 1H), 7,11-7,00 (m, 1H), 4,88-4,16 (m, 3H), 3,97-3,66 (m, 6H), 3,59-3,40 (m, 1H), 3,29-2,83 (m, 3H), 1,80-0,38 (m, 7H).	D
378		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,88-7,68 (m, 2H), 7,51-7,33 (m, 6H), 7,23- 7,13 (m, 1H), 7,06 (d, $J=19,0$ Hz, 1H), 4,74-4,37 (m, 3H), 3,93-3,71 (m, 6H), 3,62-3,38 (m, 2H), 3,25- 3,11 (m, 1H), 3,10-2,97 (m, 1H), 1,39-1,21 (m, 1H), 0,59-0,02 (m, 4H).	D

379		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,66 (dd, J=4,3, 2,3 Hz, 1H), 7,86-7,70 (m, 3H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,38 (dd, J=9,5, 4,4 Hz, 1H), 7,26-7,14 (m, 2H), 7,07 (d, J=23,3 Hz, 1H), 4,62-4,27 (m, 3H), 3,92-3,76 (m, 6H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,32-3,08 (m, 2H), 3,06-2,93 (m, 1H), 1,25-1,06 (m, 3H).	D
380		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,72-8,54 (m, 2H), 8,01-7,90 (m, 1H), 7,88-7,66 (m, 2H), 7,59 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,54-7,44 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 1H), 7,27-7,00 (m, 2H), 4,94-4,55 (m, 1H), 4,51-4,26 (m, 2H), 4,15-3,37 (m, 8H), 3,31-2,92 (m, 2H), 1,32-1,06 (m, 3H).	D
381		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,66 (dd, J=11,8, 3,9 Hz, 1H), 7,90-7,76 (m, 1H), 7,76-7,63 (m, 1H), 7,44-7,14 (m, 5H), 7,09 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,98-4,19 (m, 3H), 3,93-3,67 (m, 6H), 3,66-3,44 (m, 1H), 3,28-2,81 (m, 3H), 2,32-2,09 (m, 3H), 1,31-0,95 (m, 3H).	D
382		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,74-8,59 (m, 3H), 7,93-7,65 (m, 3H), 7,56-7,44 (m, 1H), 7,43-7,32 (m, 1H), 7,27-7,12 (m, 1H), 7,06 (d, J=23,5 Hz, 1H), 4,95-4,16 (m, 3H), 3,99-3,66 (m, 6H), 3,60-3,40 (m, 1H), 3,31-2,93 (m, 3H), 1,34-1,02 (m, 3H).	D

383		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,96-8,86 (m, 2H), 8,71-8,61 (m, 1H), 7,89-7,66 (m, 2H), 7,66-7,56 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 1H), 7,27-7,00 (m, 2H), 4,92-4,56 (m, 1H), 4,50-4,23 (m, 2H), 3,95-3,72 (m, 6H), 3,71-3,55 (m, 1H), 3,28-2,93 (m, 3H), 1,32-1,06 (m, 3H).	D
384		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71-8,61 (m, 2H), 7,90-7,74 (m, 4H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,50-7,36 (m, 3H), 7,23-7,09 (m, 2H), 4,64-4,48 (m, 1H), 4,35-4,26 (m, 1H), 4,19-4,04 (m, 1H), 3,99-3,82 (m, 4H), 3,82-3,73 (m, 3H), 3,71-3,58 (m, 1H), 2,30-1,96 (m, 2H).	D
385		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,95 (s, 1H), 8,67 (d, $J=4,1$ Hz, 1H), 7,88-7,70 (m, 2H), 7,43-7,34 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,14-7,02 (m, 2H), 6,23-5,63 (m, 1H), 4,94-4,51 (m, 2H), 4,51-4,23 (m, 2H), 3,92-3,80 (m, 6H), 3,66-3,48 (m, 1H), 3,25-3,07 (m, 1H), 1,36-1,07 (m, 3H).	D
386		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,91-7,69 (m, 2H), 7,46-7,27 (m, 2H), 7,26-7,13 (m, 1H), 7,12-6,94 (m, 2H), 5,08-4,27 (m, 4H), 3,94-3,73 (m, 9H), 3,21-3,04 (m, 3H), 1,34-1,10 (m, 3H).	D

387		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,49 (s, 1H), 8,67 (dd, J=4,3, 2,0 Hz, 1H), 7,89-7,69 (m, 2H), 7,39 (dd, J=9,0, 4,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=8,6, 3,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J=24,1 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,56-6,45 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,91-4,18 (m, 5H), 3,98-3,78 (m, 6H), 3,58-3,47 (m, 1H), 3,19-2,99 (m, 1H), 1,34-1,10 (m, 3H).	D
388		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,67 (dd, J=4,4, 2,3 Hz, 1H), 7,87-7,69 (m, 2H), 7,38 (dd, J=9,4, 4,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J=8,5, 3,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J=22,5 Hz, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 6,36-6,30 (m, 1H), 6,07-6,01 (m, 1H), 4,78-4,04 (m, 5H), 3,91-3,81 (m, 6H), 3,66 (d, J=1,9 Hz, 3H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,17-2,94 (m, 1H), 1,27-1,09 (m, 3H).	D
389		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,17-9,07 (m, 1H), 8,73-8,63 (m, 1H), 7,88-7,67 (m, 2H), 7,44-7,33 (m, 1H), 7,26-7,01 (m, 2H), 6,91-6,83 (m, 1H), 4,92-4,07 (m, 5H), 3,92-3,76 (m, 6H), 3,64-3,43 (m, 1H), 3,27-2,93 (m, 1H), 1,28-1,12 (m, 3H).	D
390		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,65-11,59 (m, 1H), 8,67 (dd, J=4,4, 2,5 Hz, 1H), 7,87-7,71 (m, 2H), 7,61 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,14-7,02 (m, 2H), 6,82 (d, J=8,0	D

		Hz, 1H), 4,94-4,25 (m, 5H), 3,92-3,81 (m, 6H), 3,57 (dd, J=13,6, 3,6 Hz, 1H), 3,24-3,05 (m, 1H), 1,35-1,16 (m, 3H).	
391		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,67 (d, J=4,3 Hz, 1H), 7,89-7,67 (m, 2H), 7,39 (dd, J=9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,26-7,13 (m, 1H), 7,08 (d, J=24,6 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,91-3,97 (m, 4H), 3,93-3,74 (m, 6H), 3,64-3,45 (m, 1H), 3,25-2,93 (m, 2H), 1,36-1,09 (m, 3H).	D
392		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,67 (dd, J=4,3, 1,8 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56-8,51 (m, 1H), 7,85-7,71 (m, 2H), 7,38 (dd, J=9,4, 4,5 Hz, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,07 (d, J=24,2 Hz, 1H), 4,96-4,23 (m, 5H), 3,91-3,80 (m, 6H), 3,60-3,44 (m, 1H), 3,22-2,91 (m, 1H), 1,28-1,09 (m, 3H).	D
393		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,67 (dd, J=4,4, 1,6 Hz, 1H), 7,86-7,71 (m, 2H), 7,39 (dd, J=8,6, 4,5 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=8,5, 3,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J=22,7 Hz, 1H), 6,90 (t, J=3,9 Hz, 1H), 6,26 (d, J=3,3 Hz, 1H), 4,80-4,10 (m, 5H), 3,91-3,81 (m, 6H), 3,52 (dd, J=14,3, 3,9 Hz, 1H), 3,20-2,98 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,30-1,11 (m, 3H).	D

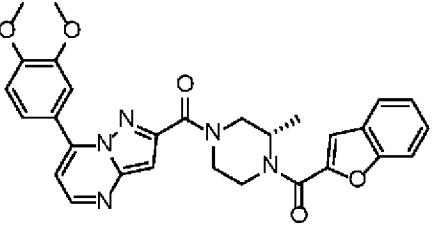
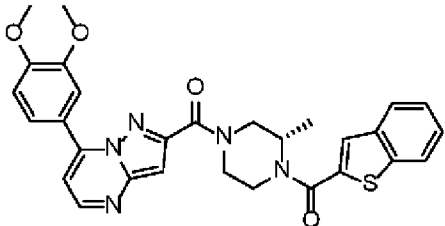
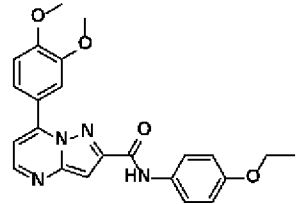
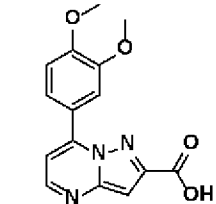
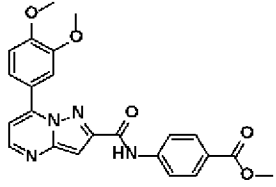
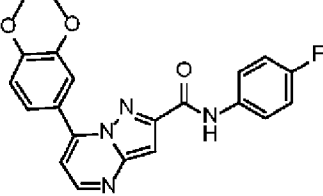
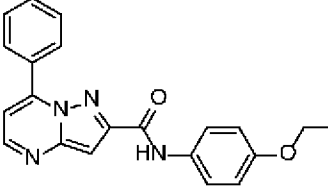
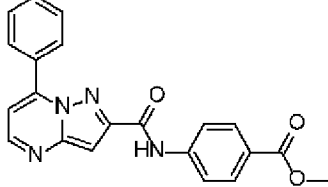
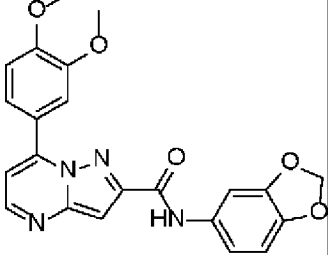
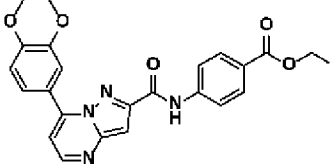
394		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (dd, $J=4,3, 1,7$ Hz, 1H), 7,86-7,71 (m, 3H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,50-7,31 (m, 4H), 7,19 (dd, $J=8,3, 3,4$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J=23,8$ Hz, 1H), 4,84-4,13 (m, 5H), 3,91-3,78 (m, 6H), 3,63-3,52 (m, 1H), 3,24-3,02 (m, 1H), 1,36-1,14 (m, 3H).	D
395		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (dd, $J=4,3, 2,8$ Hz, 1H), 8,07-8,00 (m, 1H), 7,97-7,90 (m, 1H), 7,86-7,70 (m, 3H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,39 (dd, $J=10,0, 4,5$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J=8,4, 5,1$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J=23,0$ Hz, 1H), 4,79-4,09 (m, 5H), 3,88-3,79 (m, 6H), 3,58 (dd, $J=13,3, 3,0$ Hz, 1H), 3,24-3,03 (m, 1H), 1,33-1,14 (m, 3H).	D

Таблица 3В - Структуры, данные характеристики и методики синтеза соединений

Соединение	Структура	Данные характеристики	Общая методика (пример 2)
3		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (s, 1H), 8,58 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,10 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 6,93-6,88 (m, 2H), 4,09-3,95 (m, 8H), 1,42 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).	C
5		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,35 (s, 1H), 8,67 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,25-7,15 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).	A (пример 1)

11		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,59 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,05-7,94 (m, 6H), 7,51 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,93-3,89 (m, 6H), 3,85 (s, 3H).	C
267		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,35 (s, 1H), 8,69 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=8,5, 1,9$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J=9,0, 5,0$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,26-7,12 (m, 3H), 3,96-3,81 (m, 6H).	B
300		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,11 (s, 1H), 8,73 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,28-8,26 (m, 2H), 7,69-7,65 (m, 5H), 7,43 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,95-6,92 (m, 2H), 4,02 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,33 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).	C
305		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,57 (s, 1H), 8,75 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,29-8,26 (m, 2H), 8,00-7,98 (m, 4H), 7,68-7,66 (m, 3H), 7,45 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 3,85 (s, 3H).	C
310		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,69 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,49-7,48 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 3H), 6,93 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 3,92-3,89 (m, 6H).	C

334		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,59 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,09-7,90 (m, 6H), 7,50 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,31 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,98-3,86 (m, 6H), 1,33 (t, $J=7,1$ Hz, 3H).	C
-----	---	---	---

Пример 3 - Растворимость соединений в забуференном фосфатом физиологическом растворе (PBS)

Материалы

[00400] Получали растворы в PBS (pH 7,5) следующего состава и хранили при 4°C.

Реагенты	Содержание
81% 0,0667M Na_2HPO_4	162 мл
19% 0,0667 M NaH_2PO_4	38 мл
NaCl	0,8 г

[00401] Исследуемые соединения растворяли в PBS (pH 7,5) в количестве при 0,5 мг/мл и взбалтывали в течение 90 мин. Раствор в PBS последовательно фильтровали через шприцевый фильтр с отверстиями размером 0,45, 1,2, 5,0 мкм.

Анализ

[00402] Концентрацию исследуемых соединений определяли с помощью LC-MS/MS при соответствующем разбавлении образцов.

Данные

[00403] Растворимость разных соединений в PBS приведена ниже в таблице 4. Диапазоны растворимости (нг/мл): (A) означает ≥ 10000 нг/мл; (B) означает $100 < B < 10000$ нг/мл; и (C) означает ≤ 100 нг/мл.

Соединение №	Диапазон растворимости	Соединение №	Диапазон растворимости	Соединение №	Диапазон растворимости
1	C	2	C	3	C
6	C	7	C	8	C
9	B	10	B	11	C
12	C	14	B	15	C
16	A	17	C	18	C
19	A	21	A	28	C
31	C	32	C	33	C

34	C	36	B	39	C
41	C	42	C	43	C
46	C	47	C	48	C
51	C	55	C	56	C
57	C	58	C	62	B
63	B	65	C	69	A
72	A	73	B	75	A
76	B	85	A	86	A
92	C	96	B	97	B
100	B	105	C	106	C
109	C	114	C	121	C
125	C	126	B	127	C
130	C	131	C	132	C
133	C	135	C	136	C
139	C	140	C	141	C
142	C	144	C	145	B
146	C	147	C	149	A
151	A	156	B	157	C
158	C	159	B	160	C
161	B	163	C	164	C
165	C	166	C	167	C
168	C	169	C	170	B
178	A	186	A	204	C
210	B	212	B	256	C
257	C	259	B	271	C
272	C	273	C	274	C
276	C	277	C	280	C
281	C	282	C	283	C
284	B				

Пример 4 - Исследование с помощью YFP с использованием клеток

Материалы и оборудование

[00404] Форсколин (Tocris cat. # 1099), диметилсульфоксид (Sigma cat. # D4540), считывающее устройство для микропланшетов FLUO star Omega (BMG Labtech, Ortenberg, Germany), программное обеспечение для анализа данных MARS (BMG Labtech), GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, Inc.)

Культура клеток

[00405] Клетки яичников китайского хомячка (СНО-К1), экспрессирующие CFTR дикого типа человека, и галогенидный сенсор YFP-H148Q/I152L получены и выращены в модифицированной Иглум среде Дульбекко (DMEM) с добавлением 10% FBS, 2 мМ глутамина, 100 Ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина.

Экспериментальные методики

[00406] Клетки яичников китайского хомячка (СНО-К1), экспрессирующие CFTR дикого типа человека, и галогенидный сенсор YFP-H148Q/I152L высевали в 96-луночный микропланшет по 2×10^4 клеток/лунка и инкубировали при 37°C, 48 ч. Затем каждую лунку 3 раза промывали с помощью PBS и в каждую лунку добавляли 100 мкл PBS. Форсколин, исследуемые соединения (100×) добавляли в каждую лунку и инкубировали при 37°C, 10 мин. Интенсивность сигнала флуоресценции YFP, на которую повлиял приток ионов I⁻ через канал CFTR, измеряли при 37°C, используя считывающее устройство для микропланшетов FLUO star Omega, в соответствии со следующими стадиями:

- i) выдерживали в течение 2 с;
- ii) в каждую лунку добавляли 100 мкл 140 мМ раствора I⁻;
- iii) измерение интенсивности сигнала флуоресценции YFP начинали через 6 с; и
- iv) через 14 сигнал детектировали через каждые 0,4 с.

[00407] Интенсивность сигнала флуоресценции форсколина 20 мкМ через секунду использовали в качестве 100% активности для нормирования данных о сигнале флуоресценции для каждой концентрации. Эксперименты проводили трижды и данные усредняли. Значения EC₅₀ рассчитывали с помощью программного обеспечения для анализа данных MARS (BMG Labtech) и GraphPad Prism 5.

Данные

[00408] Диапазоны концентрации EC₅₀ для соединений приведены ниже в таблице 5. Диапазоны концентрации EC₅₀ (нМ): (А) означает EC₅₀ < 200 нМ; (В) означает 200 ≤ EC₅₀ < 2000 нМ; и (С) означает EC₅₀ ≥ 2000 нМ.

Таблица 5 - Исследование с помощью YFP с использованием клеток (EC ₅₀)					
Соединение №	Диапазон концентрации	Соединение №	Диапазон концентрации	Соединение №	Диапазон концентрации
1	А	2	А	3	А
4	В	5	С	6	А
7	В	8	А	9	А
10	А	11	А	12	В
13	В	14	В	15	А
16	С	17	А	18	В
19	С	20	В	21	С
22	С	23	С	24	С

25	C	26	B	27	C
28	A	29	C	30	C
31	A	32	A	33	B
34	A	35	C	36	B
37	C	38	B	39	B
40	C	41	A	42	A
43	A	44	B	45	C
46	A	47	A	48	A
49	B	50	C	51	A
53	B	54	B	55	A
56	A	57	A	58	A
59	A	60	A	61	C
62	B	63	B	64	A
65	A	68	C	69	B
70	C	71	C	72	B
73	B	74	C	75	C
76	B	77	A	78	B
80	C	81	C	82	C
83	C	84	C	85	B
86	B	87	C	88	C
89	C	90	C	91	C
92	A	93	B	94	C
95	C	96	B	97	B
98	C	99	C	100	B
101	C	102	C	103	C
104	C	105	A	106	A
107	C	108	C	109	B
110	B	111	B	112	A
113	A	114	A	115	B
116	B	117	C	118	C
119	B	120	A	121	A
122	A	123	C	124	A
125	A	126	B	127	B
128	A	129	B	130	A

131	A	132	A	133	A
134	A	135	A	136	A
137	B	138	C	139	A
140	A	141	A	142	A
144	A	145	B	146	A
147	A	148	C	149	B
150	C	151	A	152	B
153	B	154	B	155	C
156	A	157	A	158	A
159	B	160	B	161	B
162	C	163	B	164	A
165	B	166	B	167	A
168	B	169	A	170	A
171	A	172	A	173	A
174	A	175	A	176	C
177	C	178	B	179	C
180	C	181	C	182	C
183	B	184	B	185	B
186	A	187	C	188	C
189	A	190	B	191	A
192	A	193	A	194	A
195	B	196	B	197	B
198	A	199	B	200	A
201	C	202	C	203	C
204	A	205	A	206	B
207	B	208	C	209	A
210	A	211	B	212	A
213	C	214	C	215	C
216	C	217	C	218	C
219	C	220	C	221	C
222	C	223	C	224	C
225	C	226	C	227	A
228	A	229	A	230	A
231	C	232	C	233	C

234	C	235	C	236	C
237	C	238	C	239	C
240	C	241	C	242	A
243	B	244	A	245	C
246	B	247	B	248	C
249	C	250	B	251	B
252	C	253	B	254	C
255	A	256	A	257	A
258	A	259	B	260	B
261	B	262	B	263	B
264	C	265	C	266	A
267	A	268	A	269	A
270	A	271	A	272	A
273	A	274	A	275	A
276	A	277	A	278	C
279	C	280	A	281	A
282	A	283	B	284	A
285	A	286	A	287	B
288	C	289	A	290	B
291	C	292	A	293	C
294	C	295	C	296	C
297	C	298	C	299	C
300	C	301	C	302	C
303	C	304	C	305	C
306	C	307	B	308	B
309	A	310	A	311	A
312	A	313	C	314	A
315	C	316	C	317	B
318	B	319	B	320	B
321	B	322	C	323	C
324	C	325	A	326	B
327	A	328	B	329	A
330	B	331	B	332	B
333	C	334	A	335	A

336	B	337	C	338	A
339	C	340	C	341	C
342	B	343	C	344	B
345	C	346	A	347	C
348	B	349	A	350	A
351	A	352	A	353	A
354	A	355	A	356	A
357	B	358	B	359	B
360	B	361	B	362	B
363	A	364	A	365	A
366	A	367	A	368	A
369	A	370	A	371	B
372	B	373	B	374	B
375	A	376	A	377	A
378	A	379	A	380	A
381	A	382	A	383	B
384	A				

Пример 5 - Измерение тока короткого замыкания

Материалы и оборудование

[00409] Форсколин (Tocris cat. # 1099), CFTR_{inh}-172 (Tocris cat. # 3430), амфотерицин В (Tocris cat. # 6930), диметилсульфоксид (Sigma cat. # D4540), EVC4000 Multi-Channel V/I Clamp (World Precision Instruments, Sarasota, FL), PowerLab 4/35 (AD Instruments, Castle Hill, Australia), Labchart Pro 7, GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, Inc.).

Культура клеток

[00410] Клетки щитовидной железы крыс Fisher (FRT), экспрессирующие CFTR дикого типа человека, получали у Dr. Alan Verkman (University of California, San Francisco) и выращивали в среде в DMEM/F12 (1:1) с добавлением 10% FBS, 2 мМ глутамина, 100 Ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина.

Экспериментальные методики

[00411] Вставки Snapwell, содержащие экспрессирующие CFTR клетки FRT, закрепляли в камерах Уссинга (Physiologic Instruments, San Diego, CA). The апикальную ванну заполняли раствором half-Cl⁻ и базилатеральную ванну заполняли забуференным с помощью HCO₃ раствором для генерации трансэпителиального градиента Cl⁻ (апикальная, 64 мМ; базилатеральная, 129 мМ) и базилатеральную мембрану делали проницаемой нарушали с помощью 250 мкг/мл амфотерицина В. Клетки выдерживали в ванне в течение стабилизационного периода, равного 20 мин, и аэрировали с помощью 95% O₂/5% CO₂ при 37°C. Форсколин, исследуемые соединения и CFTR_{inh}-172 добавляли в раствор в

апикальной и базилатеральной ванне. Апикальный мембранный ток и ток короткого замыкания измеряли с помощью EVC4000 Multi-Channel V/I Clamp (World Precision Instruments, Sarasota, FL) и регистрировали с помощью PowerLab 4/35 (AD Instruments, Castle Hill, Australia). Данные собирали и анализировали с помощью программного обеспечения Labchart Pro 7 фирмы ADInstruments. Частота измерений равнялась 4 Гц. Сигнал форсколина 20 мкМ использовали в качестве 100% активности для нормирования данных и EC_{50} рассчитывали с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 5.

Данные

[00412] Диапазоны концентрации EC_{50} приведены ниже в таблице 6. Диапазоны концентрации EC_{50} (нМ): (A) означает $EC_{50} < 200$ нМ; (B) означает $200 \leq EC_{50} < 2000$ нМ; и (C) означает $EC_{50} \geq 2000$ нМ.

Таблица 6 - Измерение тока короткого замыкания (EC_{50})					
Соединение №	Диапазон концентрации	Соединение №	Диапазон концентрации	Соединение №	Диапазон концентрации
2	B	3	A	6	A
7	C	8	B	9	C
10	B	11	A	12	C
14	C	15	A	17	A
28	A	31	A	33	C
36	C	41	B	69	C
72	C	78	B	86	C
96	C	97	B	100	B
105	B	106	C	111	C
126	C	127	B	129	C
130	B	131	A	132	B
133	A	135	A	136	A
137	B	140	A	141	A
142	A	144	A	146	A
147	A	149	C	151	B
158	A	159	B	186	B
197	B	198	A	200	A
205	A	210	B	212	C
256	A	257	B	259	B
271	A	274	A	277	A
280	A	285	A	289	A

Пример 6 - Модуляторы CFTR в модели вызванного скополамином уменьшения

объема слезной жидкости

[00413] В этом примере показано изменение объема слезной жидкости у мышей, которым вводили соединения-модуляторы CFTR, в модели изменения объема слезной жидкости, вызванного скополамином.

Материалы

[00414] Использовали самок мышей C57BL/6 в возрасте семи недель.

[00415] Скополамингидробромид приобретали у фирмы Sigma Aldrich (Cat No. S0929), перед использованием растворяли в физиологическом растворе и стрелизовали.

[00416] Нити Zone-Quick, окрашенные феноловым красным получали от фирмы Menicon.

[00417] Готовили забуференный фосфатом физиологический раствор (PBS, pH 7,5, 17% 0,0667 M NaH_2PO_4 /83% 0,066 M Na_2HPO_4).

[00418] Исследуемые соединения, использованные в этом эксперименте, растворяли в PBS, содержащем 1% поверхностно-активного вещества.

[00419] Скополамин (0,2 мл раствора 2,5 мг/мл) подкожно путем инъекции вводили 3 раза в сутки для того, чтобы вызвать уменьшение объема слезной жидкости у мышей. Одновременно офтальмологический раствор исследуемых соединений или разбавитель местно вводили 3 раза в сутки в оба глаза. Объем слезной жидкости измеряли с помощью нити, окрашенной феноловым красным до введения (исходное значение) и через 1 ч после последнего введения скополамина и офтальмологического раствора. Результаты получали путем измерения длины ставшей красной под действием слезной жидкости окрашенной феноловым красным нити. Схема исследования приведена на фиг. 1.

Результаты

[00420] В день 2 количество слезной жидкости у мышей, получивших инъекцию скополамина, уменьшилось примерно до 50% от исходного значения. Это уменьшение объема слезной жидкости обладало склонностью уменьшаться у мышей, получавших некоторые исследуемые соединения, по сравнению с мышами, получавшими разбавитель.

[00421] Результаты приведены в таблице 7, как отношение объема слезной жидкости для группы мышей, получавших исследуемое соединение, к объему для группы мышей, получавших разбавитель. Если исследуемое соединение изучали дважды, использовали среднее значение.

Соединение №	Отношение для объема слезной жидкости (отношение объема исследуемого соединения к	Соединение №	Отношение для объема слезной жидкости (отношение объема исследуемого соединения к	Соединение №	Отношение для объема слезной жидкости (отношение объема исследуемого соединения к объему разбавителя)

	объему разбавителя)		объему разбавителя)		
2	1,40	3	1,20	6	1,58
9	1,16	10	1,89	15	1,29
36	1,23	69	0,76	72	1,06
96	1,35	97	0,95	126	0,97
140	1,48	141	1,34	144	1,18
147	1,03	149	1,26	151	1,40
158	1,40	159	2,11	186	1,05
197	1,18	205	1,12	210	1,43
212	1,43	257	1,16	259	0,94
271	1,17	272	1,14	273	0,80
274	1,07	276	1,21	280	1,32

Пример 7 - Ингибирование фосфодиэстеразы 4 (PDE4) человека

Экспериментальные методики

[00422] Китайские рекомбинантные PDE4A1A, PDE4B1, PDE4C1 и PDE4D2 человека соответственно экспрессировали в каждой клетке-хозяине (клетки Sf9 насекомых, BPS Bioscience). Предварительное инкубирование 10 мкМ исследуемых соединений или разбавителя проводили с 20 нг/мл фермента PDE4A1A или 4 нг/мл PDE4B1, или 8 нг/мл PDE4C1, или 5 нг/мл PDE4D2 в буфере Tris-HCl при pH 7,2 в течение 15 мин при 25°C. В течение следующих 30 мин инкубирования добавляли 100 нМ меченый флуоресцеином (FAM) cAMP для инициирования ферментной реакции и затем добавляли связывающий раствор IMAP для ее остановки. Точнее, комплексы IMAP с фосфатными группами на нуклеотидмонофосфате, генерированном из циклических нуклеотидов посредством активности PDE. Количество образовавшегося комплекса определяли путем считывания спектрофотометрического сигнала при 470 нм/525 нм.

Данные

[00423] Данные по ингибированию PDE4 приведены ниже в таблице 8. Диапазоны ингибирования PDE4 (% при 10 мкМ): (A) означает $\geq 80\%$ ингибирования; (B) означает $50\% \leq$ ингибирования $< 80\%$; и (C) означает $< 50\%$ ингибирования.

Соединение №	Диапазон ингибирования % при 10 мкМ			
	PDE4A1A	PDE4B1	PDE4C1	PDE4D2
7	C	C	C	C
10	A	A	A	A
11	A	A	A	A

12	A	B	B	B
15	A	A	A	A
33	B	B	C	B
41	A	A	A	A
96	A	A	B	A
97	A	A	A	A
105	A	A	A	A
129	A	A	A	A
135	A	A	A	A
136	A	A	A	A
144	A	A	A	A
147	A	A	A	A
151	A	A	A	A
192	A	A	A	A
194	A	A	A	A
198	A	A	A	A
205	A	A	A	A
210	A	A	A	A
239	C	C	C	C
257	A	A	A	A
287	B	B	C	B
323	C	B	C	C
352	A	A	A	A
355	A	A	A	A
380	A	A	B	A
384	A	A	B	A

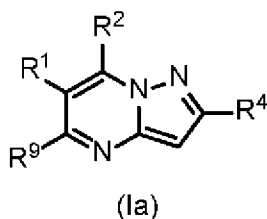
7. ЭКВИВАЛЕНТЫ И ВКЛЮЧЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ССЫЛКИ

[00424] Хотя настоящее изобретение подробно представлено и описано со ссылкой на предпочтительный вариант осуществления и разные альтернативные варианты осуществления, специалисты в соответствующей области техники должны понять, что без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения в него можно внести разные изменения в его форму и элементы.

[00425] Вся литература, выданные патенты и заявки на патенты, цитированные в настоящем описании, во всей своей полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки для всех объектов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (Ia):

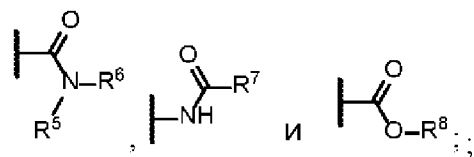


или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер, где:

R^1 выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, обязательно замещенный арил, обязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил и обязательно замещенная (C_1 - C_{10})алкоксигруппа;

R^2 выбран из группы, состоящей из следующих: H, обязательно замещенный (C_1 - C_{10}) алкил, обязательно замещенный циклоалкил, обязательно замещенный арил, обязательно замещенный гетероарил и обязательно замещенный гетероцикл, и обязательные заместители арила, гетероарила и гетероцикла независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH_2 , NO_2 , OCF_3 , CF_3 , галоген, обязательно замещенная аминогруппа, обязательно замещенный (C_1 - C_5)алкил и обязательно замещенная (C_1 - C_5)алкоксигруппа;

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:



R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, обязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил, обязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкенил, обязательно замещенный арил, обязательно замещенный гетероарил, обязательно замещенный арилалкил, обязательно замещенный циклоалкил, обязательно замещенный гетероциклоалкил, обязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и обязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют обязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

R^7 выбран из группы, состоящей из следующих: NR^5R^6 , обязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил, обязательно замещенная (C_1 - C_{10})алкоксигруппа, обязательно замещенный арил, обязательно замещенный гетероарил, обязательно замещенный арилалкил, обязательно замещенный циклоалкил и обязательно замещенный гетероциклоалкил;

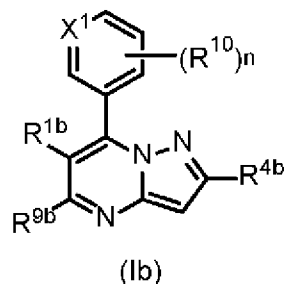
R^8 выбран из группы, состоящей из следующих: H и обязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил; и

R^9 выбран из группы, состоящей из следующих: H и галоген.

2. Соединение по п. 1, где R^2 означает замещенный арил, содержащий от 1 до 3 заместителей, или замещенный гетероарил, содержащий от 1 до 3 заместителей.

3. Соединение по п. 1, где R^2 означает необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил.

4. Соединение по п. 3, где соединение описывается формулой (Ib):

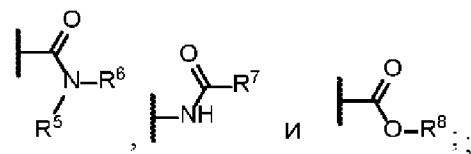


где:

X^1 означает $CR^{10'}$ или N;

R^{1b} выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил и необязательно замещенная (C_1 - C_{10})алкоксигруппа;

R^{4b} выбран из группы, состоящей из следующих:



R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил, необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

R^7 выбран из группы, состоящей из следующих: NR^5R^6 , необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил, необязательно замещенная (C_1 - C_{10})алкоксигруппа, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил и необязательно замещенный гетероциклоалкил;

R^8 выбран из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил;

R^{9b} выбран из группы, состоящей из следующих: H и галоген;

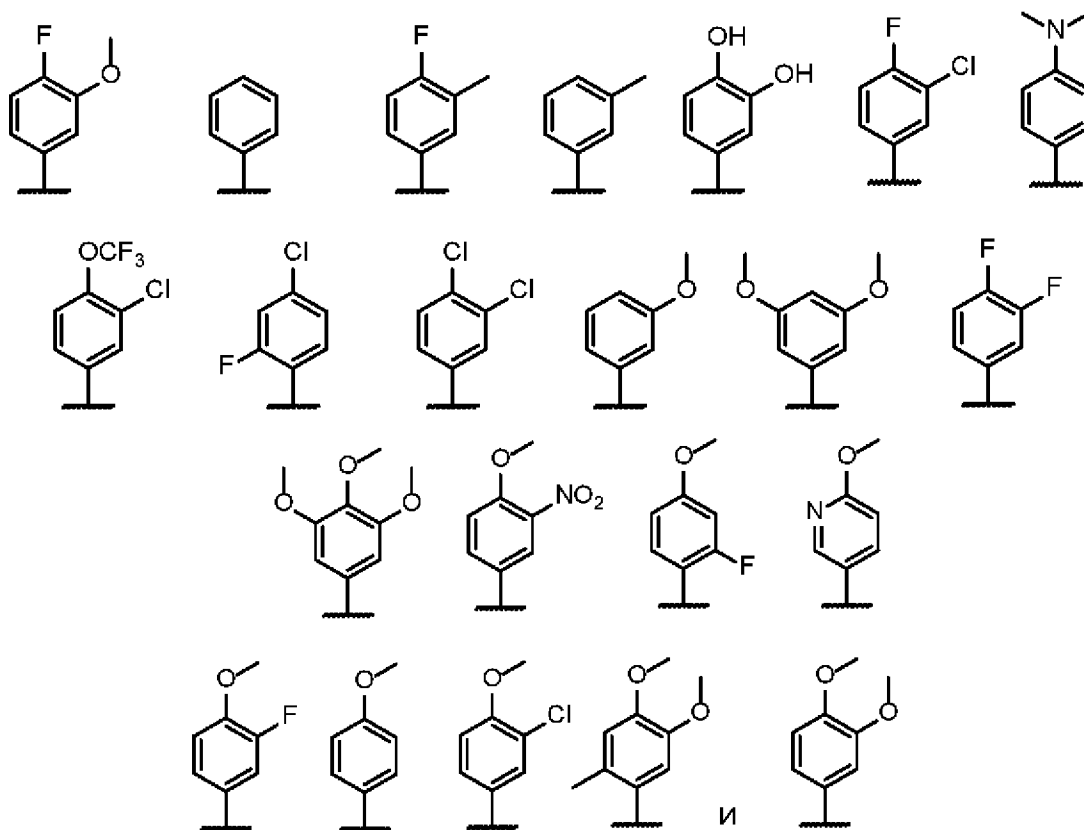
каждый R^{10} и $R^{10'}$ независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH_2 , NO_2 , галоген, необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенная

(C₁-C₆)алкоксигруппа и замещенная аминогруппа; и

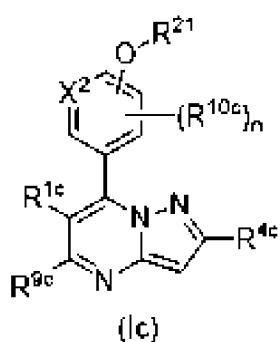
n равно от 0 до 4.

5. Соединение по п. 4, где каждый R¹⁰ и R^{10'} независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H, OH, CH₃, CF₃, OCF₃, OCH₃, NO₂, F и Cl и диметиламин.

6. Соединение по любому из п.п. 3-5, где R² выбран из группы, состоящей из следующих:



7. Соединение по п. 5 или 6, где соединение описывается формулой (Ic):



где:

X² означает CR^{10c'} или N;

R²¹ выбран из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C₁-C₁₀)алкил; необязательно замещенный ацил; необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил,

необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

R^{1c} выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный (C_1-C_{10}) алкил и необязательно замещенная (C_1-C_{10}) алкоксигруппа;



R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C_1-C_{10}) алкил, необязательно замещенный (C_1-C_{10}) алкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл; или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

R^7 выбран из группы, состоящей из следующих: NR^5R^6 , необязательно замещенный (C_1-C_{10}) алкил, необязательно замещенная (C_1-C_{10}) алкоксигруппа, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил и необязательно замещенный гетероциклоалкил;

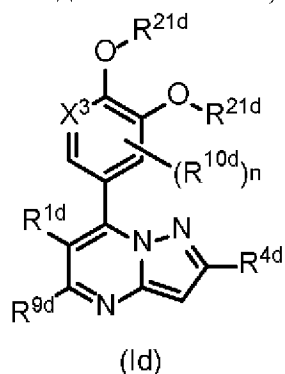
R^8 выбран из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C_1-C_{10}) алкил;

R^{9c} выбран из группы, состоящей из следующих: H и галоген;

каждый R^{10c} и $R^{10c'}$ независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH_2 , NO_2 , галоген, необязательно замещенный (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенная (C_1-C_6) алкоксигруппа и замещенная аминогруппа; и

n равно от 0 до 3.

8. Соединение по п. 7, где соединение описывается формулой (Id):



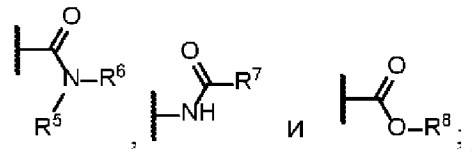
где:

X^3 означает $CR^{10d'}$ или N;

каждый R^{21d} независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C_1-C_{10})алкил; необязательно замещенный ацил; необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

R^{1d} выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный (C_1-C_{10})алкил и необязательно замещенная (C_1-C_{10})алкоксигруппа;

R^{4d} выбран из группы, состоящей из следующих:



R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C_1-C_{10})алкил, необязательно замещенный (C_1-C_{10})алкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

R^7 выбран из группы, состоящей из следующих: NR^5R^6 , необязательно замещенный (C_1-C_{10})алкил, необязательно замещенная (C_1-C_{10})алкоксигруппа, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил и необязательно замещенный гетероциклоалкил;

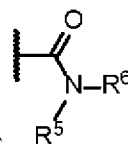
R^8 выбран из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C_1-C_{10})алкил;

R^{9d} выбран из группы, состоящей из следующих: H и галоген;

каждый R^{10d} и $R^{10d'}$ независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH_2 , NO_2 , галоген, необязательно замещенный (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенная (C_1-C_6)алкоксигруппа и замещенная аминогруппа; и

n равно от 0 до 2.

9. Соединение по п. 7 или 8, где R^{21} или R^{21d} означает метил.

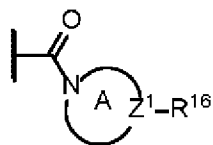


10. Соединение по любому из п.п. 1-9, где любой из R^4-R^{4d} означает

11. Соединение по п. 10, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они

присоединены, связываются в цикл и образуют необязательно замещенный моноциклический или бициклический (C_4-C_{10})гетероцикл.

12. Соединение по п. 10 или 11, где R^4 означает



где:

кольцо А представляет собой необязательно замещенный моноциклический или бициклический (C_4-C_{10})гетероцикл;

Z^1 означает CR^{14} или N, где R^{14} выбран из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH_2 , CN, CF_3 , OCF_3 , CH_2NH_2 , галоген, необязательно замещенный (C_1-C_5)алкил, необязательно замещенная (C_1-C_5)алкоксигруппа, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный карбоцикл и необязательно замещенный гетероцикл; и

R^{16} выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, $-OR^{22a}$, $-C(O)R^{22b}$, $-CO_2R^{22c}$ и $-C(O)NR^{50}R^{60}$, $-NR^{50}R^{60}$, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный (C_1-C_5)алкил и необязательно замещенная (C_1-C_5)алкоксигруппа;

R^{22a} , R^{22b} и R^{22c} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C_1-C_{10}) алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл; и

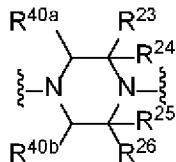
R^{50} и R^{60} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C_1-C_{10})алкил, необязательно замещенный (C_1-C_{10})алкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

или R^{50} и R^{60} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют необязательно замещенный гетероцикл, или необязательно замещенный гетероарил.

13. Соединение по п. 12, где, если кольцо А представляет собой пиперидин, то R^{16} содержит по меньшей мере одну циклическую группу, выбранную из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный гетероцикл.

14. Соединение по п. 12, где кольцо А представляет собой необязательно замещенный пиперазин, пирролидин или азетидин.

15. Соединение по п. 14, где кольцо А представляет собой:



где:

R^{23} - R^{26} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, галоген, OH, NO_2 , OCF_3 , CF_3 , необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенная (C_1 - C_6)алкоксигруппа, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл; или

один или оба из R^{23} - R^{24} и R^{25} - R^{26} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют необязательно замещенный карбоцикл или необязательно замещенный гетероцикл; и

R^{40a} и R^{40b} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, галоген, OH, NO_2 , OCF_3 , CF_3 , необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенная (C_1 - C_6)алкоксигруппа, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл.

16. Соединение по п. 15, где:

R^{23} выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенный циклоалкил; и

R^{24} - R^{26} , R^{40a} и R^{40b} все означают H.

17. Соединение по п. 15, где:

два из R^{23} , R^{25} и R^{40b} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенный циклоалкил;

третий из R^{23} , R^{25} и R^{40b} означает H; и

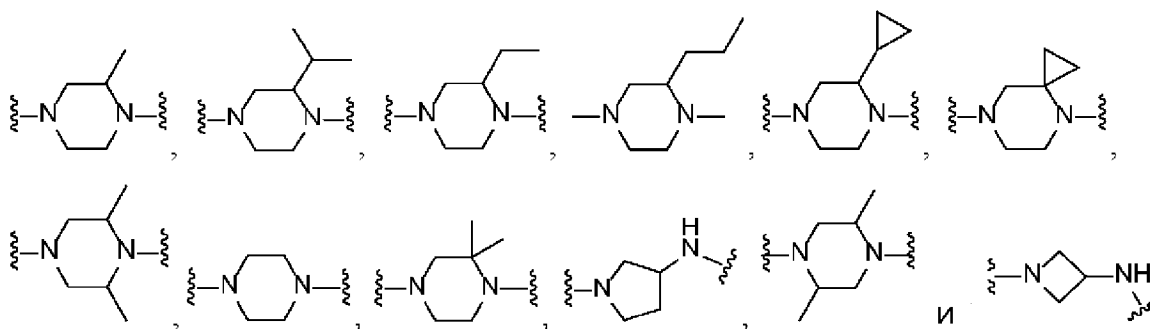
R^{24} , R^{26} и R^{40a} все означают H.

18. Соединение по п. 15, где:

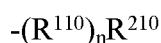
R^{23} и R^{24} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют карбоцикл или R^{23} и R^{24} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил и необязательно замещенный циклоалкил; и

R^{25} - R^{26} , R^{40a} и R^{40b} все означают H.

19. Соединение по любому из п.п. 14-18, где кольцо А выбрано из группы, состоящей из следующих:

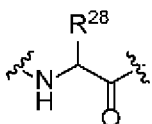


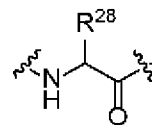
20. Соединение по любому из п.п. 12-19, где R^{16} означает:



где:

каждый R^{110} независимо выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно

замещенный (C_1-C_6) алкил, , $-C(O)(R^{110a})_n^1$, $-C(O)O(R^{110b})_n^2$, $-S(O)(R^{110c})_n^3$, $-SO_2(R^{110d})_n^4$ и $-C(O)NR^{27}(R^{110e})_n^5$; где $R^{110a}-R^{110e}$ все независимо означают необязательно

замещенный (C_1-C_6) алкил, ; $R^{27}-R^{28}$ все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C_1-C_6) алкил; и $n-n^5$ все независимо равны от 0 до 3; и

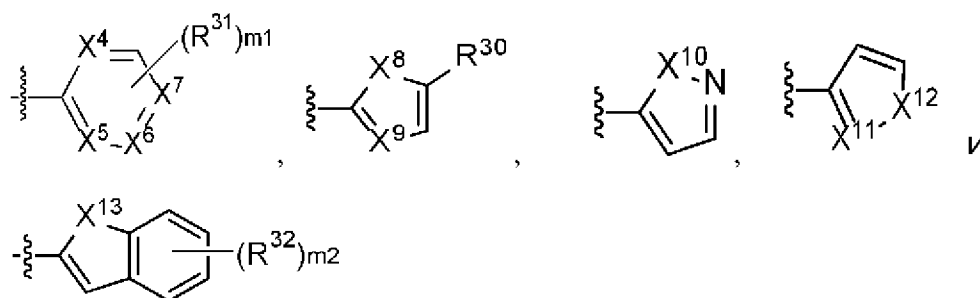
R^{210} выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный карбоцикл и необязательно замещенный гетероцикл.

21. Соединение по п. 20, где:

R^{110} выбран из группы, состоящей из следующих: $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NH-$, $-S(O)-$ и $-SO_2-$; и

R^{210} выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный арил и необязательно замещенный гетероарил.

22. Соединение по п. 20 или 21, где R^{210} выбран из группы, состоящей из следующих:



, где:

X^4-X^7 , X^9 и X^{11} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: CH, CR^{31} , S, O и N;

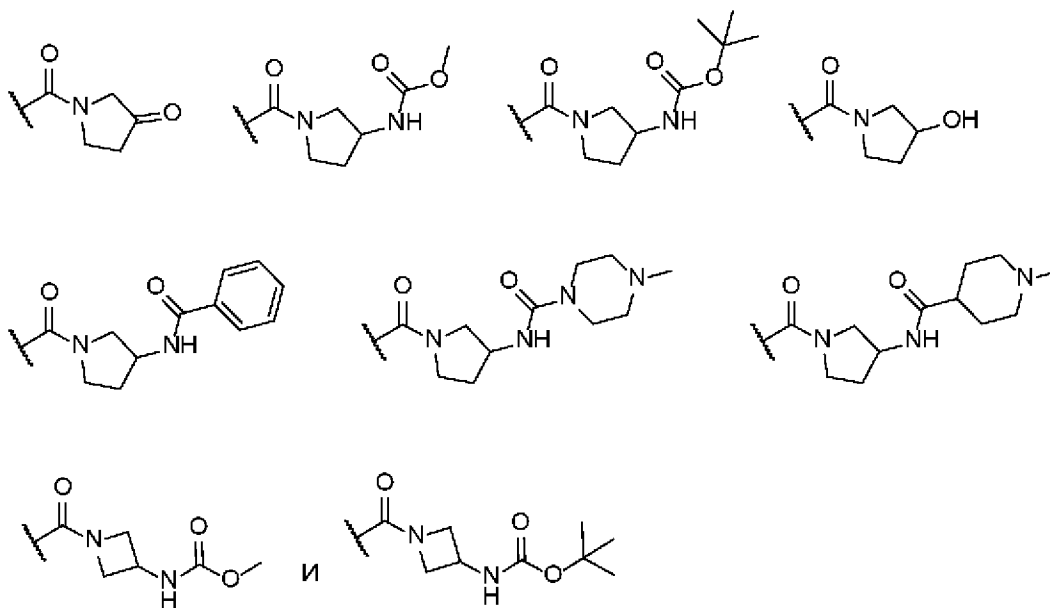
X^8 , X^{10} , X^{12} и X^{13} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: S, O и NR^{29} ;

R^{29} выбран из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил;

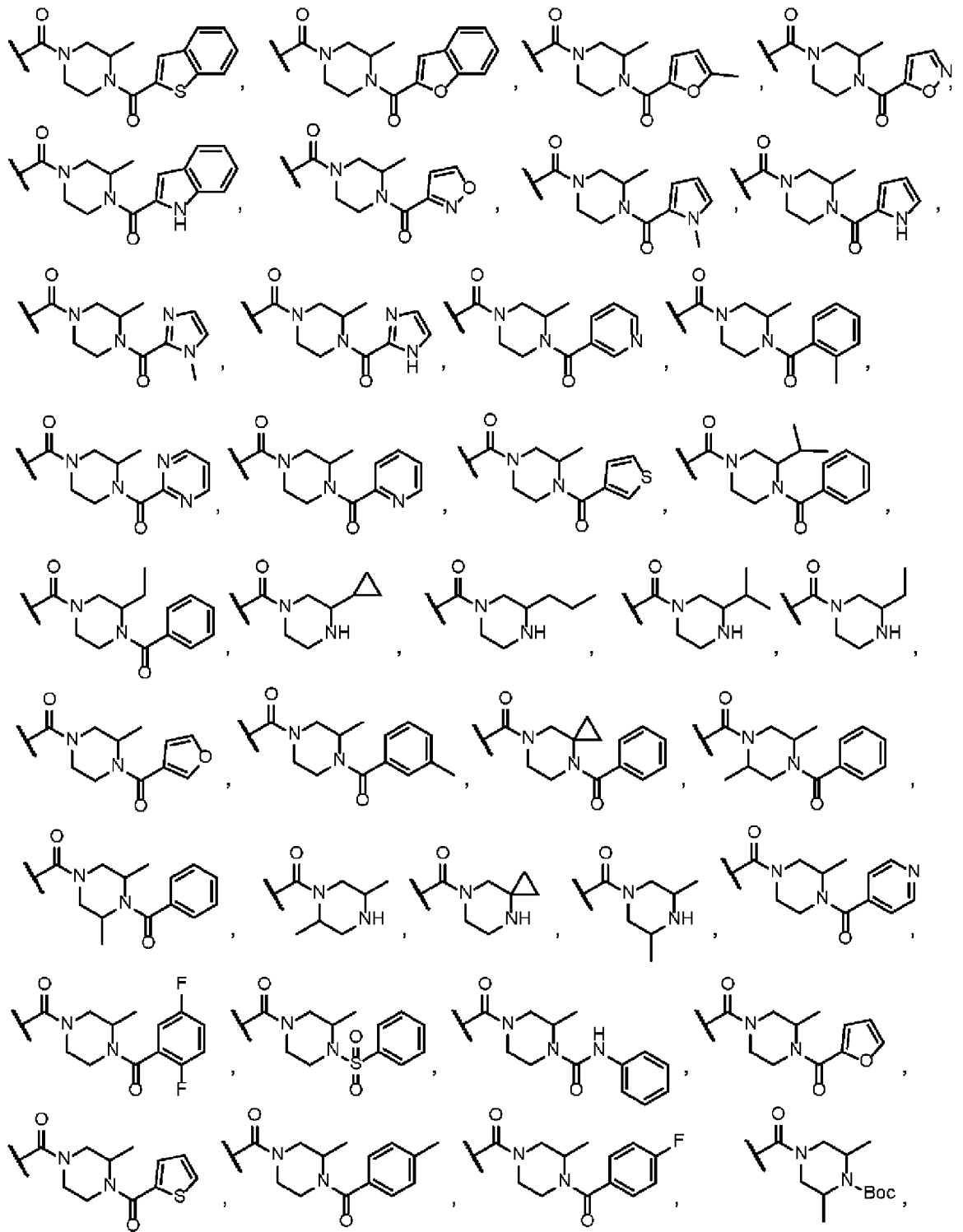
R^{30} - R^{32} все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, галоген, OH, NO_2 , OCF_3 , CF_3 , необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенная (C_1 - C_6)алкоксигруппа, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл; и

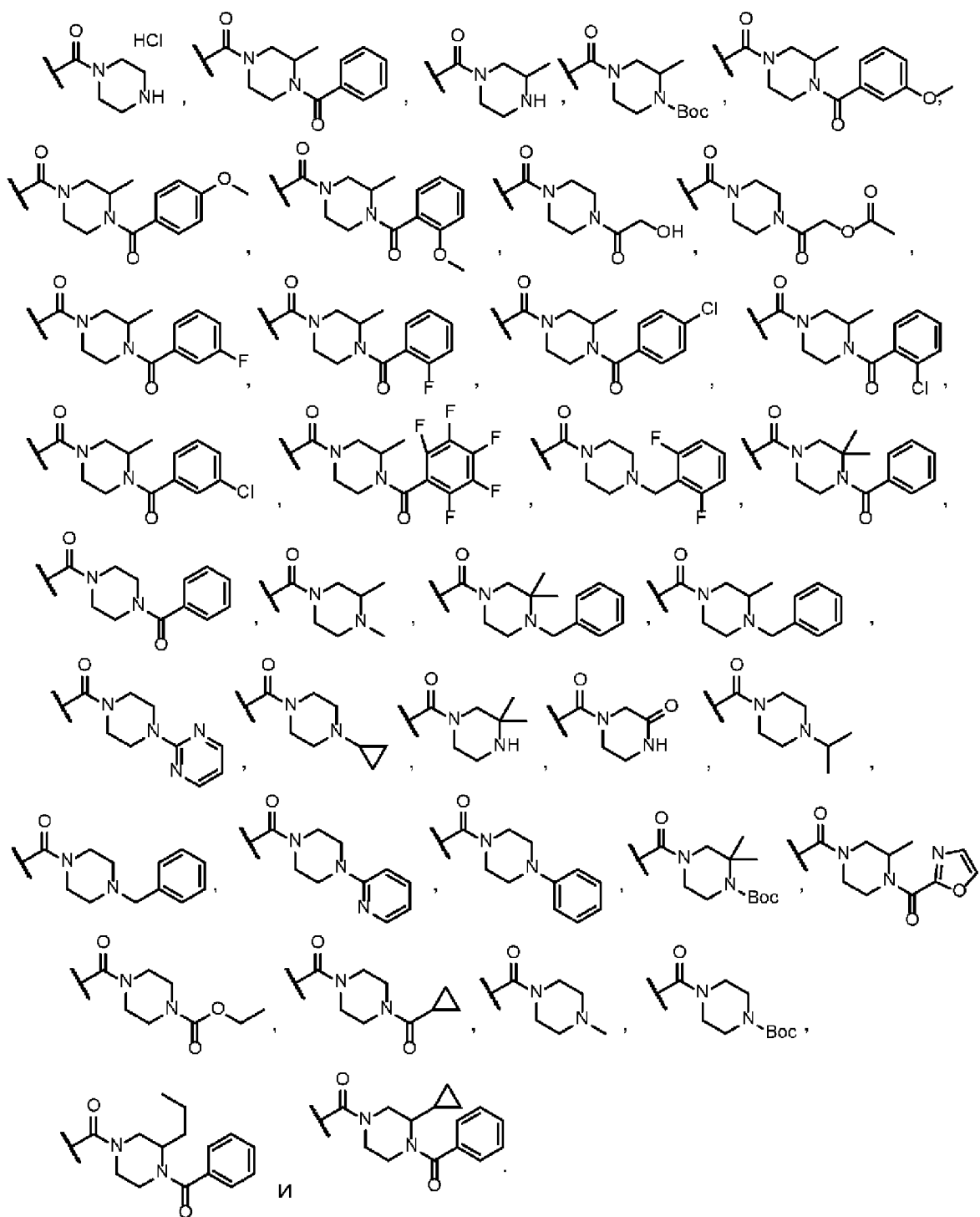
m^1 - m^2 все независимо равны от 0 до 5.

23. Соединение по п. 12, где любой из R^4 - R^{4d} выбран из группы, состоящей из следующих:

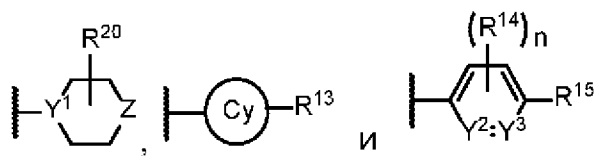


24. Соединение по п. 12, где любой из R^4 - R^{4d} выбран из группы, состоящей из следующих:





25. Соединение по п. 10, где R^5 означает Н или Ме и R^6 выбран из группы, состоящей из следующих:



где:

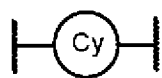
Y^1 , Y^2 и Y^3 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: CR^{14} и N;

Z выбран из группы, состоящей из следующих: O, S, CHR¹¹ и NR¹²;

n равно от 0 до 4;

R¹¹ выбран из группы, состоящей из следующих: H, NH₂, CN, CH₂NH₂, NO₂, галоген, OR^{2a}, C(O)R^{2b}, CO₂R^{2c}, C(O)NR^{5R6}, необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил и необязательно замещенная (C₁-C₅)алкоксигруппа и необязательно замещенный гетероцикл;

R¹² выбран из группы, состоящей из следующих: H, NH₂, галоген, C(O)R^{2d}, CO₂R^{2e}, C(O)NR^{5R6} и необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил;



выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный (C₁-C₆)алкилциклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический (C₄-C₁₀)карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический (C₄-C₁₀)гетероцикл;

R¹³ выбран из группы, состоящей из следующих: H, NH₂, CN, CH₂NH₂, NO₂, галоген, OR^{2f}, C(O)R^{2g}, CO₂R^{2h}, C(O)NR^{5R6}, NR^{5R6}, NHC(O)R², необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил и необязательно замещенная (C₁-C₅)алкоксигруппа и необязательно замещенный гетероцикл;

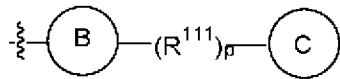
R¹⁴ выбран из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH₂, CN, CF₃, OCF₃, CH₂NH₂, галоген, CO₂R², C(O)NR^{5R6}, необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил, необязательно замещенная (C₁-C₅)алкоксигруппа, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный карбоцикл и необязательно замещенный гетероцикл;

R¹⁵ выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, NHC(O)R²ⁱ, OR^{2j}, C(O)R^{2k}, OC(O)R^{2l}, CO₂R^{2m}, C(O)NR^{5R6}, NR^{5R6} необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил, необязательно замещенная (C₁-C₅)алкоксигруппа, необязательно замещенный циклоалкил и необязательно замещенный гетероцикл;

R²⁰ выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил, необязательно замещенная (C₁-C₅)алкоксигруппа, необязательно замещенный карбоцикл и необязательно замещенный гетероцикл; и

R^{2a}-R^{2m} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C₁-C₁₀) алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл, и необязательные заместители алкила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероцикла независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH₂, NO₂, OCF₃, CF₃, галоген, гетероцикл, гетероарил, необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил и необязательно замещенная (C₁-C₅)алкоксигруппа.

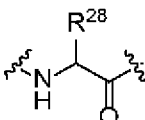
26. Соединение по п. 25, где R⁶ выбран из группы, состоящей из следующих:

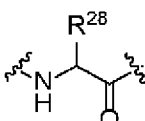


где:

кольцо В и кольцо С все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный карбоцикл и необязательно замещенный гетероцикл;

каждый R^{111} независимо выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно

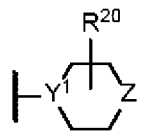
замещенный (C_1-C_6) алкил, , $-C(O)(R^{111a})p^1$, $-C(O)O(R^{111b})p^2$, $-S(O)(R^{111c})p^3$, $-SO_2(R^{111d})p^4$ и $-C(O)NR^{27}(R^{111e})p^5$; где $R^{111a}-R^{111e}$ все независимо означают необязательно

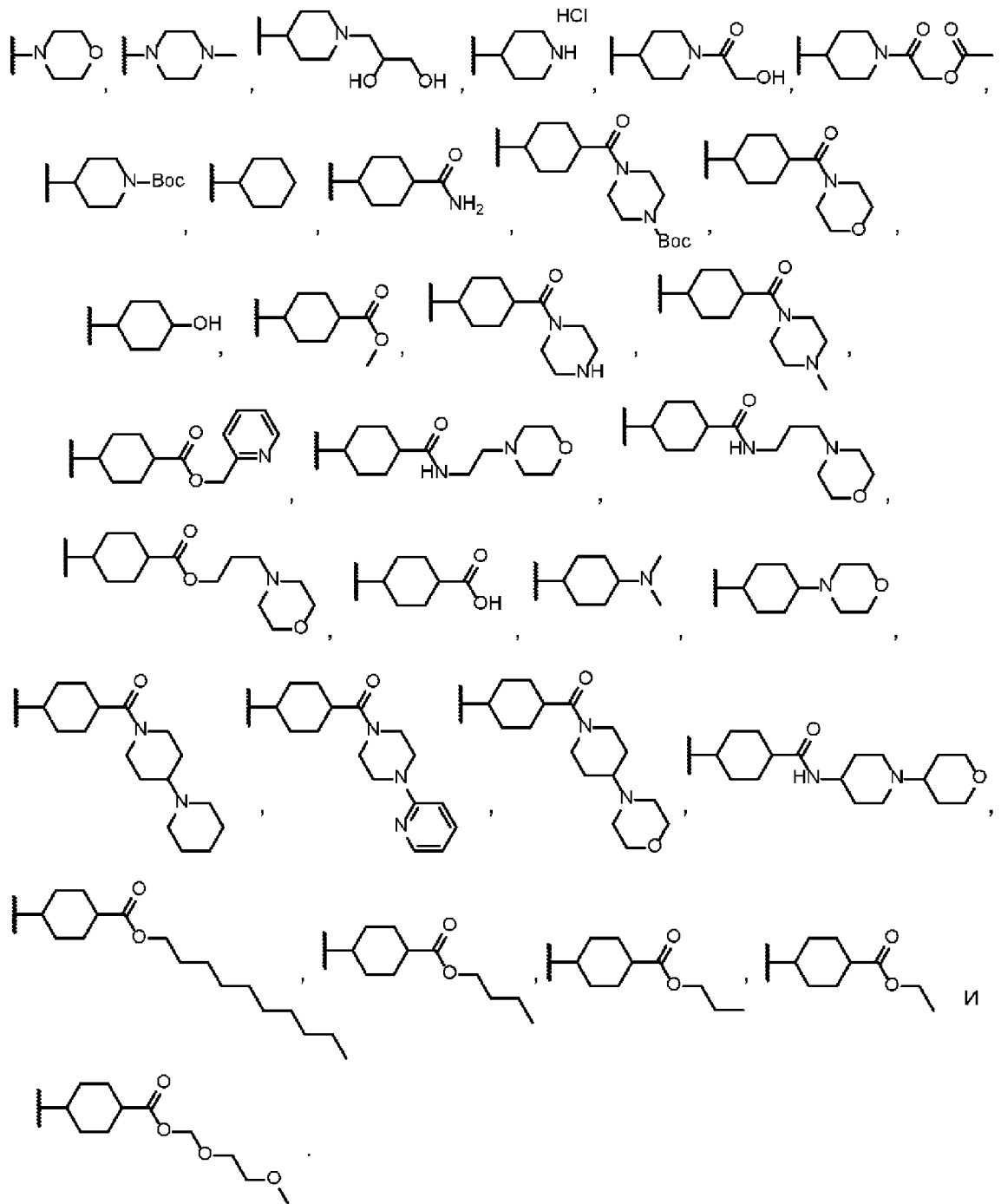
замещенный (C_1-C_6) алкил,  ;

$R^{27}-R^{28}$ все независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: Н и необязательно замещенный (C_1-C_6) алкил; и



$p-p^5$ все независимо равны от 0 до 3.

27. Соединение по п. 26, где одно или оба из кольца В и кольца С представляют собой необязательно замещенный пиперазин.

28. Соединение по п. 26, где R^6 означает  и выбран из группы, состоящей из следующих:

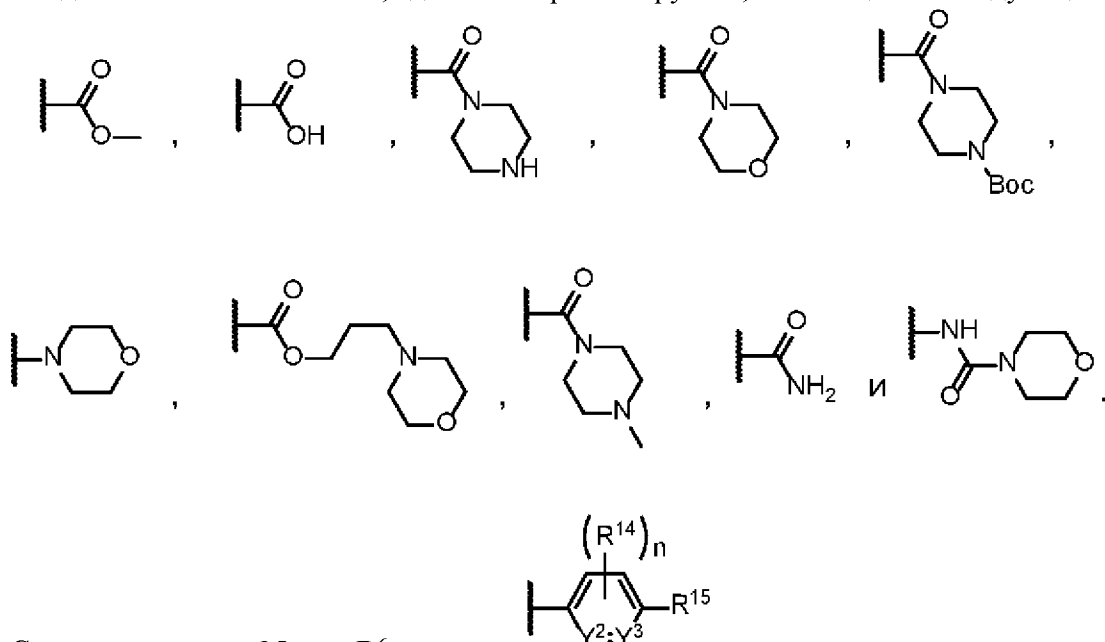


29. Соединение по п. 25, где R^6 означает  и выбран из группы,

состоящей из следующих: , и .

30. Соединение по п. 29, где R^{13} означает $-C(O)OR^{41a}$, $-NHC(O)R^{41b}$, $-C(O)NHR^{41c}$, $C(O)R^{41d}$, $C(O)NH_2$, гетероцикл (например, морфолин, пиперидин, морфолин-3-он), где R^{41a} - R^{41d} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенный гетероцикл (например, морфолин, пиперидин, морфолин-3-он) и необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкилгетероцикл.

31. Соединение по п. 29 или 30, где R^{13} выбран из группы, состоящей из следующих:



32. Соединение по п. 25, где R^6 означает

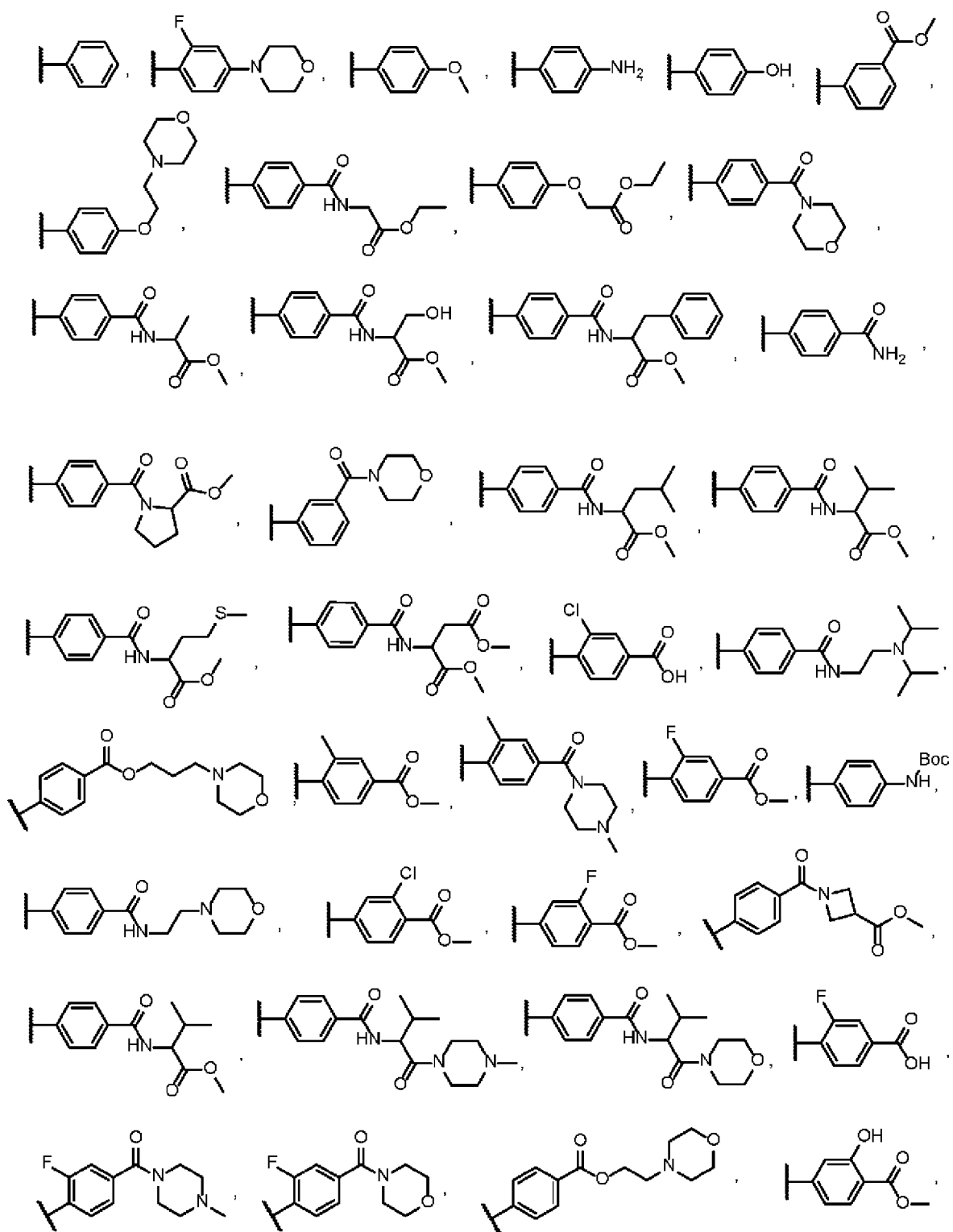
33. Соединение по п. 32, где Y^2 и Y^3 все означают CR^{14} .

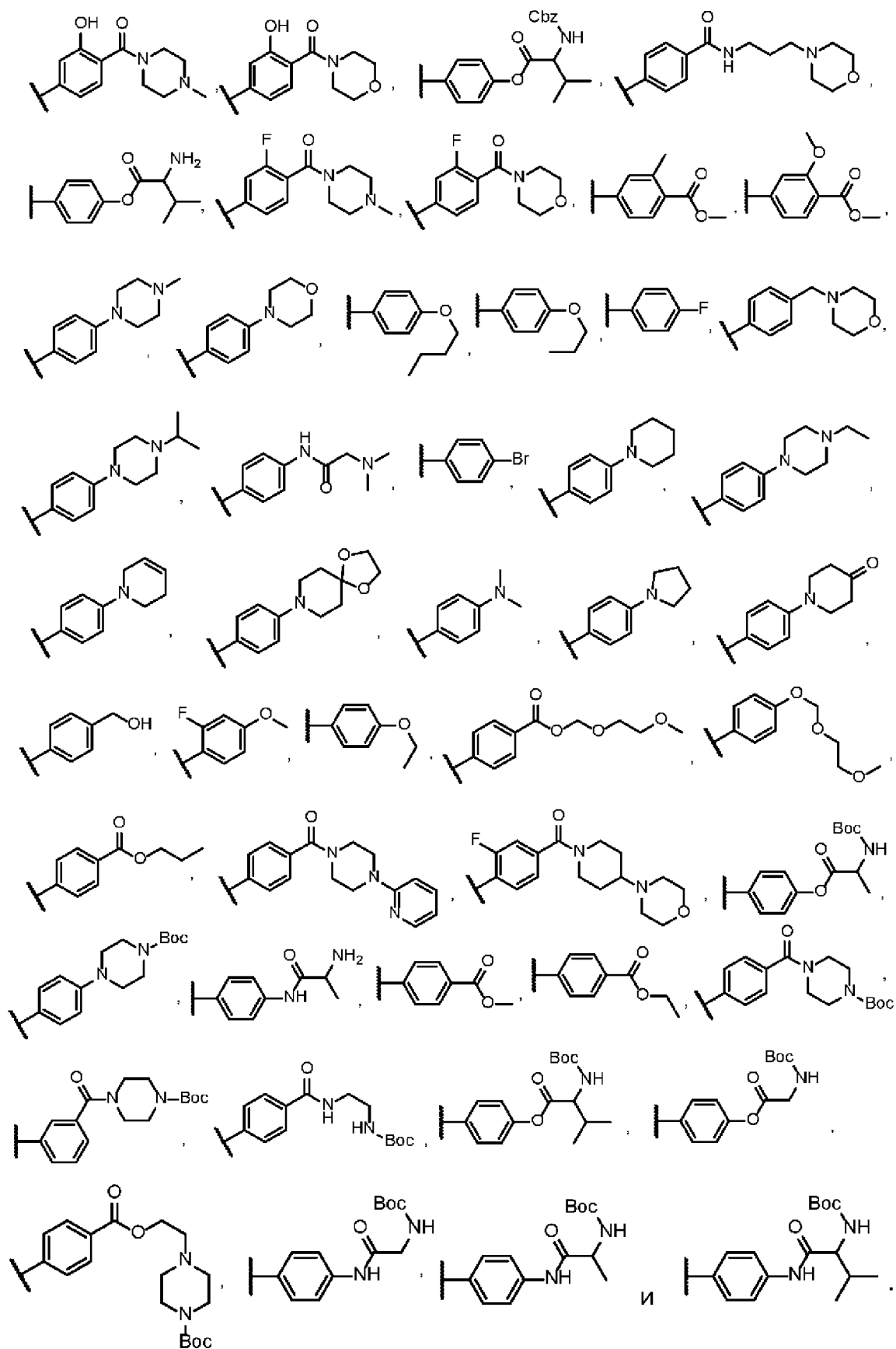
34. Соединение по п. 32 или 33, где:

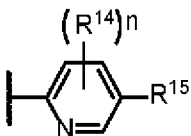
каждый R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH_2 , CN, CF_3 , OCF_3 , CH_2NH_2 , галоген, $-C(O)R^{42f}$, $-OC(O)R^{42g}$, необязательно замещенный (C_1 - C_5)алкил и необязательно замещенная (C_1 - C_5)алкоксигруппа; и

R^{15} выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, $-OC(O)R^{42a}$, $-C(O)R^{42b}$, $-C(O)NHR^{42c}$, R^{42d} или $-OR^{42e}$, где R^{42a} - R^{42g} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: -OH, необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенная (C_1 - C_{10})алкоксигруппа, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный -O- (C_1 - C_6)алкилгетероцикл и аминокислота.

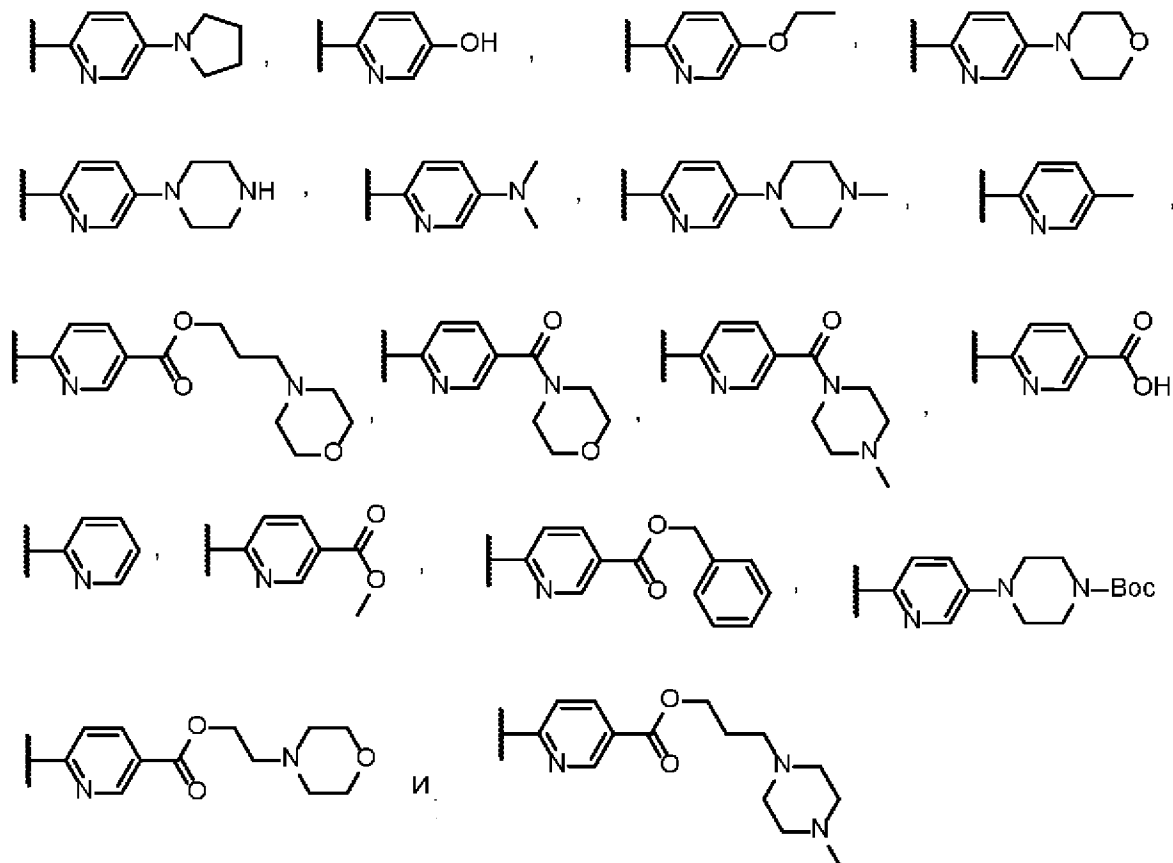
35. Соединение по любому из п.п. 32-34, где R^6 выбран из группы, состоящей из следующих:

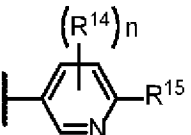




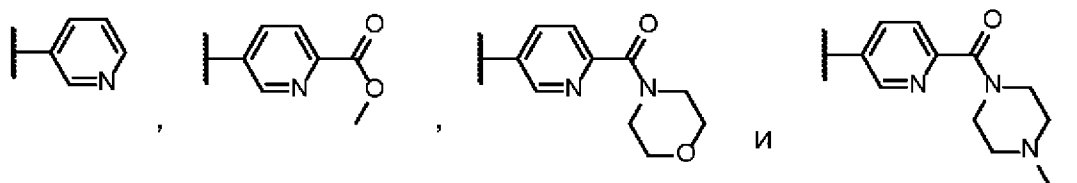
36. Соединение по п. 25, где R^6 означает  и n равно от 0 до 3.

37. Соединение по п. 36, где R^6 выбран из группы, состоящей из следующих:

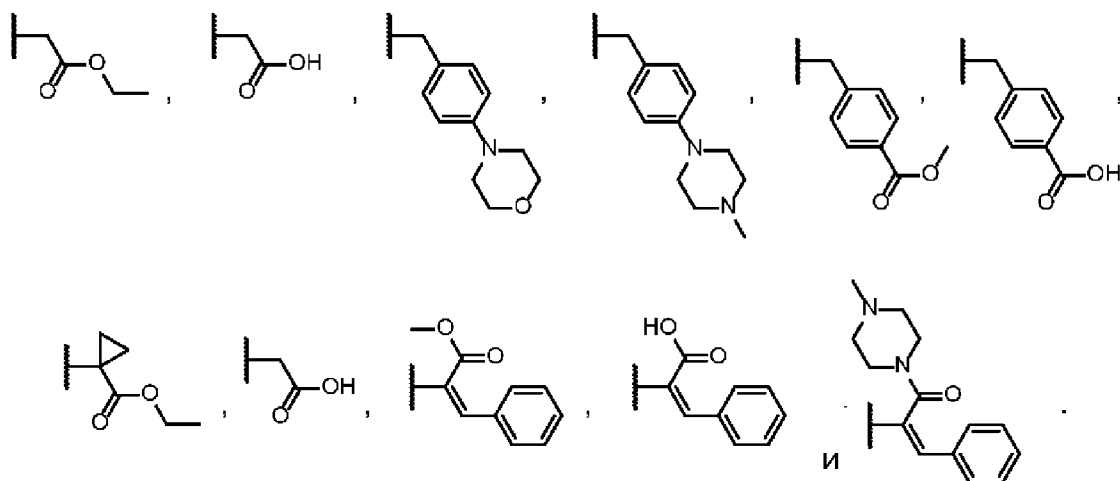


38. Соединение по п. 25, где R^6 означает  ; и n равно от 0 до 3.

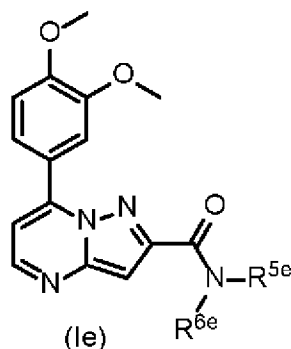
39. Соединение по п. 38, где R^6 выбран из группы, состоящей из следующих:



40. Соединение по любому из п.п. 1-10, где R^5 означает H или Me и R^6 выбран из группы, состоящей из следующих:



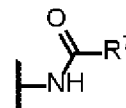
41. Соединение по любому из п.п. 1-40, где соединение описывается формулой (Ie):



где:

R^{5e} и R^{6e} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)алкил, необязательно замещенный ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)алкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

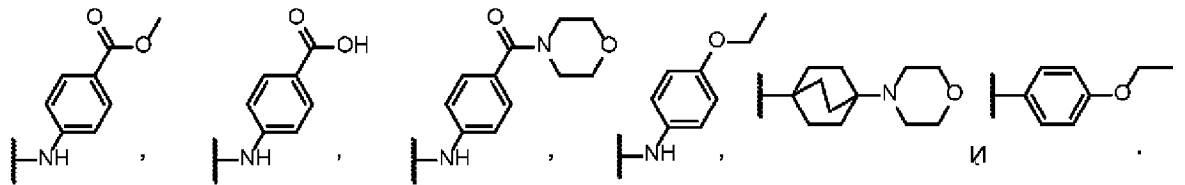
или R^{5e} и R^{6e} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл.



42. Соединение по любому из п.п. 1-9, где любой из $\text{R}^4\text{-R}^{4d}$ означает

43. Соединение по п. 42, где R^7 выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенная N-анилиновая группа, необязательно замещенный фенил и необязательно замещенный бициклический карбоцикл.

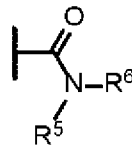
44. Соединение по п. 42, где R^7 выбран из группы, состоящей из следующих:



45. Соединение по любому из п.п. 1-44, где соединением является приведенное в таблице 1.

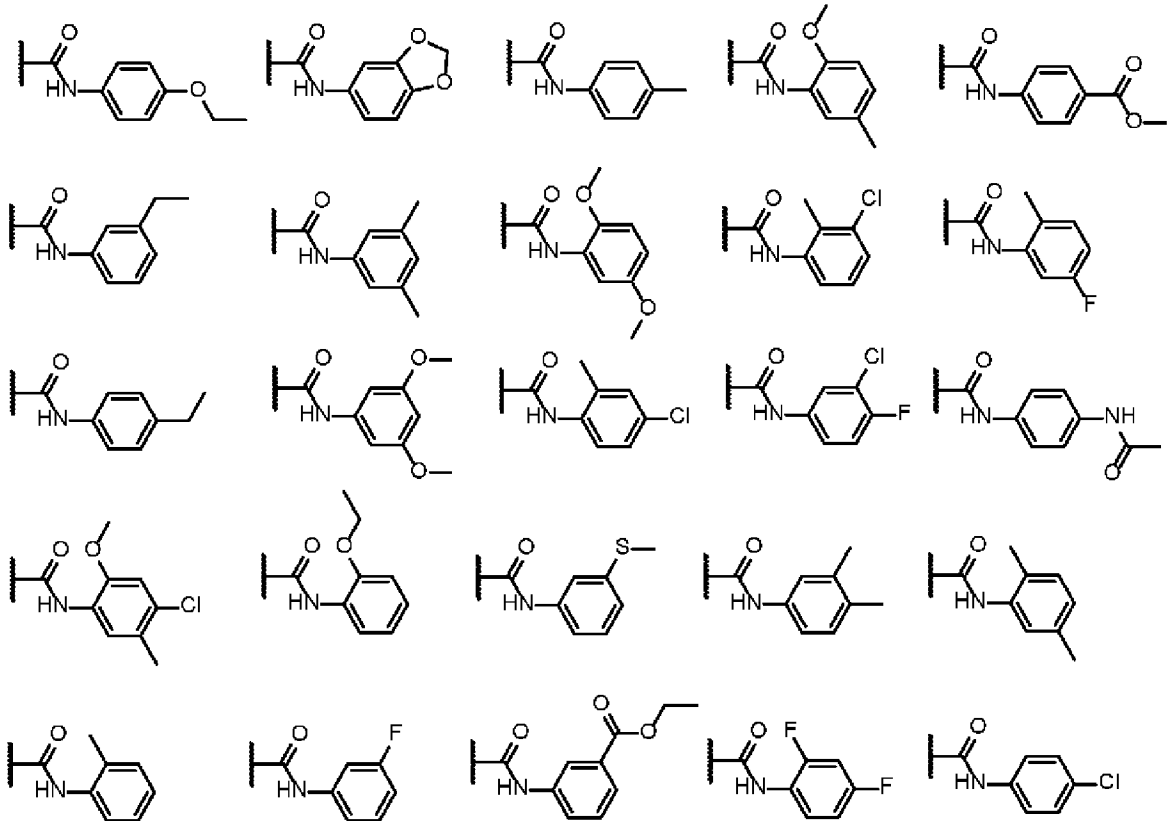
46. Соединение по любому из п.п. 1-44, где соединением не является соединение приведенное в таблице 2.

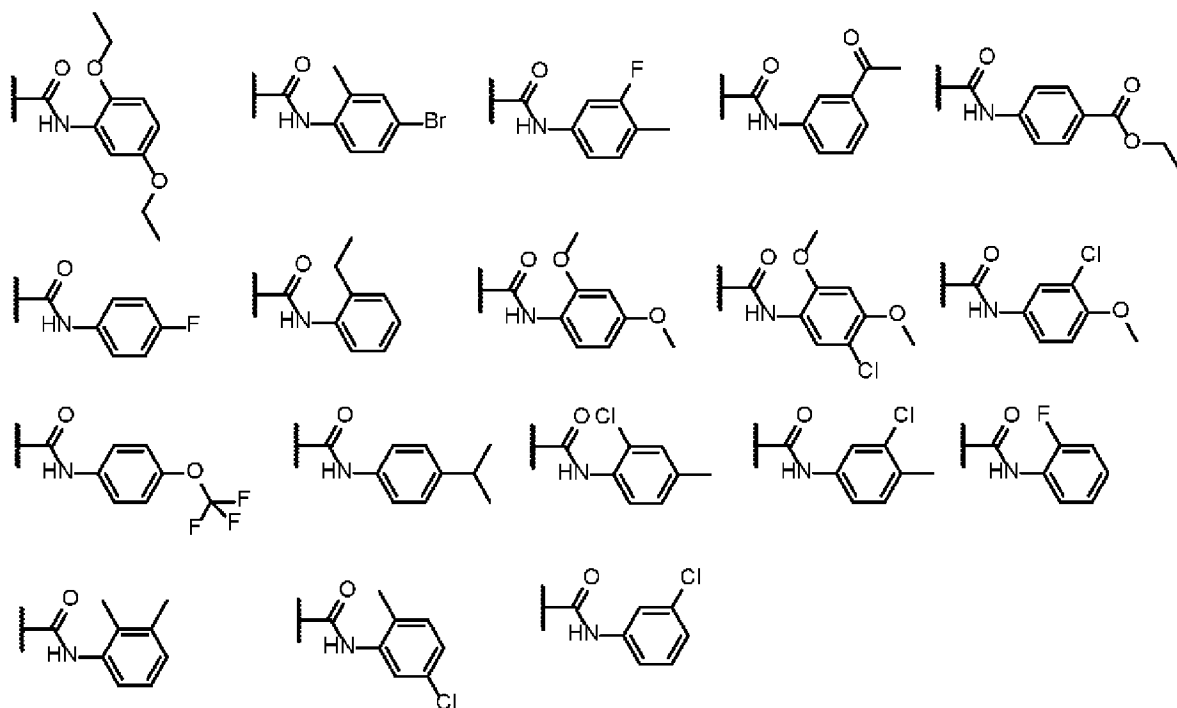
47. Соединение по любому из п.п. 1-46, где:



если R^1 и R^9 означают H, R^4 означает R^5 , R^5 означает H и R^6 означает необязательно замещенный арил; то R^2 не означает 4-фторфенил, *p*-толуол, 3,5-дихлорфенил или фенил; или

если R^1 и R^9 означают H и R^4 означает любой из следующих:

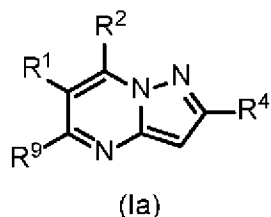




то R² не означает 3,4-диметоксифенил.

48. Фармацевтическая композиция, содержащая:

терапевтически эффективное количество соединения формулы (Ia):



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства или стереоизомера, где:

R¹ выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный (C₁-C₁₀)алкил и необязательно замещенная (C₁-C₁₀)алкоксигруппа;

R² выбран из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C₁-C₁₀) алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл, и необязательные заместители арила, гетероарила и гетероцикла независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH₂, NO₂, OCF₃, CF₃, галоген, необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил и необязательно замещенная (C₁-C₅)алкоксигруппа;

R⁴ выбран из группы, состоящей из следующих:

;

R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил, необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл; или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

R^7 выбран из группы, состоящей из следующих: NR^5R^6 , необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил, необязательно замещенная (C_1 - C_{10})алкоксигруппа, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил и необязательно замещенный гетероциклоалкил;

R^8 выбран из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил; и

R^9 выбран из группы, состоящей из следующих: H и галоген; и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

49. Фармацевтическая композиция по п. 48, где соединение формулы (Ia) представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер по любому из п.п. 2-47.

50. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 48-49, где композиция представляет собой офтальмологическую композицию и содержит физиологически совместимый офтальмологический разбавитель.

51. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 48-50, где композиция представляет собой водный раствор.

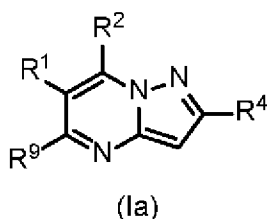
52. Соединение для применения для модулирования регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), где соединение соответствует любому из п.п. 1-47.

53. Фармацевтическая композиция для применения для модулирования CFTR, где фармацевтическая композиция соответствует любому из п.п. 48-51.

54. Соединение для применения для ингибирования фосфодиэстеразы 4 (PDE4), где соединение соответствует любому из п.п. 1-47.

55. Фармацевтическая композиция для применения для ингибирования PDE4, где фармацевтическая композиция соответствует любому из п.п. 48-51.

56. Способ модулирования CFTR, способ включает взаимодействие образца или биологической системы с эффективным количеством соединения для модулирования CFTR, где соединение описывается формулой (Ia):



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства или стереоизомера, где:

R^1 выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил и необязательно замещенная (C_1 - C_{10})алкоксигруппа;

R^2 выбран из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C_1 - C_{10}) алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл, и необязательные заместители арила, гетероарила и гетероцикла независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH_2 , NO_2 , OCF_3 , CF_3 , галоген, необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C_1 - C_5)алкил и необязательно замещенная (C_1 - C_5)алкоксигруппа;

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

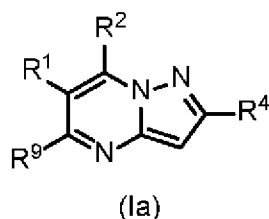
R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил, необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл; или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

R^7 выбран из группы, состоящей из следующих: NR^5R^6 , необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил, необязательно замещенная (C_1 - C_{10})алкоксигруппа, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил и необязательно замещенный гетероциклоалкил;

R^8 выбран из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил; и

R^9 выбран из группы, состоящей из следующих: H и галоген.

57. Способ ингибирования PDE4, способ включает взаимодействие образца или биологической системы с эффективным количеством ингибирующего PDE4 соединения для ингибирования PDE4, где соединение описывается формулой (Ia):



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства или стереоизомера, где:

R^1 выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный (C_1-C_{10})алкил и необязательно замещенная (C_1-C_{10})алкоксигруппа;

R^2 выбран из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C_1-C_{10}) алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл, и необязательные заместители арила, гетероарила и гетероцикла независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH_2 , NO_2 , OCF_3 , CF_3 , галоген, необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C_1-C_5)алкил и необязательно замещенная (C_1-C_5)алкоксигруппа;

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C_1-C_{10})алкил, необязательно замещенный (C_1-C_{10})алкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл; или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

R^7 выбран из группы, состоящей из следующих: NR^5R^6 , необязательно замещенный (C_1-C_{10})алкил, необязательно замещенная (C_1-C_{10})алкоксигруппа, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил и необязательно замещенный гетероциклоалкил;

R^8 выбран из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C_1-C_{10})алкил; и

R^9 выбран из группы, состоящей из следующих: H и галоген.

58. Способ по п. 56 или 57, где образец находится *in vitro*.

59. Способ по п. 56 или 57, где биологическая система находится *in vivo*.

60. Способ лечения сухого кератита, способ включает введение в глаз субъекта

терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-47 или терапевтически эффективного количества офтальмологической композиции по п. 50.

61. Способ по п. 60, дополнительно включающий выявление субъекта, страдающего от сухого кератита.

62. Способ по п. 60, дополнительно включающий выявление сопутствующего заболевания или патологического состояния, связанного с сухим кератитом.

63. Способ по п. 60, где сухой кератит вызван одним или большим количеством заболеваний или патологических состояний, выбранных из группы, состоящей из следующих: сухой кератоконъюнктивит, возрастной сухой кератит, синдром Стивенса - Джонсона, синдром Шегрена, глазной рубцовый пемфигоид, повреждение роговицы, инфекция, синдром Райли - Дея, врожденная алакрия, нарушения или недостаточность питания, фармакологические побочные эффекты, непереносимость контактной линзы, глазной стресс, приводящий к разрушению желез и ткани, аутоиммунные нарушения, иммунодефицитные нарушения, коматозные пациенты, которые не могут мигать, или воздействие смога, дыма чрезмерно сухого воздуха, взвешенных в воздухе частиц из окружающей среды, недостаточность слезной железы, обструкция протока слезной железы, недостаточное выделение сала мейбомовой железой, нарушение апертуры века и болезнь поверхности глаза (OSD).

64. Способ по п. 60, где указанный сухой кератит вызван следующими: сухой кератоконъюнктивит, возрастной сухой кератит, синдром Стивенса - Джонсона, синдром Шегрена, глазной рубцовый пемфигоид, повреждение роговицы, синдром Райли - Дея или врожденная алакрия.

65. Способ по п. 60, где указанный сухой кератит вызван нарушениями или недостаточностью питания, непереносимость контактной линзы, аутоиммунные нарушения, иммунодефицитные нарушения, коматозные пациенты, которые не могут мигать, или воздействие смога, дыма чрезмерно сухого воздуха или взвешенных в воздухе частиц из окружающей среды.

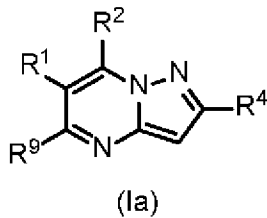
66. Способ по любому из п.п. 60-65, когда у субъекта после введения ослабляются или облегчаются один или большее количество симптомов сухого кератита.

67. Способ по п. 66, где один или большее количество симптомов сухого кератита выбраны из группы, состоящей из следующих: сухость, жжение, зуд в глазах, фотофобия, ощущение наличия инородного тела и ощущение песка в глазах.

68. Способ по любому из п.п. 60-67, дополнительно включающий оценку восстановления природной слезной пленки в глазах после введения.

69. Способ по любому из п.п. 60-68, где соединение или офтальмологическую композицию вводят в глаза местно.

70. Способ лечения воспалительного заболевания, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, где соединение описывается формулой (Ia):



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства или стереоизомера, где:

R^1 выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный (C_1-C_{10})алкил и необязательно замещенная (C_1-C_{10})алкоксигруппа;

R^2 выбран из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C_1-C_{10}) алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл, и необязательные заместители арила, гетероарила и гетероцикла независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH_2 , NO_2 , OCF_3 , CF_3 , галоген, необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C_1-C_5)алкил и необязательно замещенная (C_1-C_5)алкоксигруппа;

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C_1-C_{10})алкил, необязательно замещенный (C_1-C_{10})алкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл; или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связываются в цикл и образуют необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

R^7 выбран из группы, состоящей из следующих: NR^5R^6 , необязательно замещенный (C_1-C_{10})алкил, необязательно замещенная (C_1-C_{10})алкоксигруппа, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил и необязательно замещенный гетероциклоалкил;

R^8 выбран из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C_1-C_{10})алкил; и

R^9 выбран из группы, состоящей из следующих: H и галоген.

71. Способ по п. 70, где у субъекта имеется воспалительное заболевание.

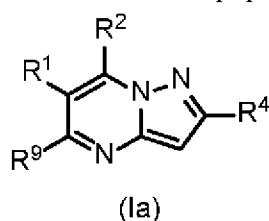
72. Способ по п. 70 или 71, где воспалительное заболевание представляет собой хроническое воспалительное заболевание.

73. Способ по п. 70 или 71, где воспалительное заболевание представляет собой острое воспалительное заболевание.

74. Способ по любому из п.п. 70-73, где воспалительное заболевание выбрано из группы, состоящей из следующих: хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), астма, воспалительная болезнь дыхательных путей, псориаз, псориатическое нарушение, атопический дерматит, воспалительная болезнь кишечника (IBD), ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, нейровоспаление и конъюнктивит.

75. Способ по любому из п.п. 70-73, где воспалительное заболевание представляет собой воспалительное заболевание кожи.

76. Способ лечения связанного с CFTR нарушения, включающий введение нуждающемуся в нем субъекту терапевтически эффективного количества соединения, где соединение описывается формулой (Ia):



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства или стереоизомера, где:

R^1 выбран из группы, состоящей из следующих: H, галоген, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил и необязательно замещенная (C_1 - C_{10})алкоксигруппа;

R^2 выбран из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C_1 - C_{10}) алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероцикл, и необязательные заместители арила, гетероарила и гетероцикла независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, OH, NH_2 , NO_2 , OCF_3 , CF_3 , галоген, необязательно замещенная аминогруппа, необязательно замещенный (C_1 - C_5)алкил и необязательно замещенная (C_1 - C_5)алкоксигруппа;

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих:

,  ,  и 

R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкил, необязательно замещенный (C_1 - C_{10})алкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл; или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связываются в цикл и

образуют необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

R^7 выбран из группы, состоящей из следующих: NR^5R^6 , необязательно замещенный (C_1-C_{10}) алкил, необязательно замещенная (C_1-C_{10}) алкоксигруппа, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный циклоалкил и необязательно замещенный гетероциклоалкил;

R^8 выбран из группы, состоящей из следующих: H и необязательно замещенный (C_1-C_{10}) алкил; и

R^9 выбран из группы, состоящей из следующих: H и галоген.

77. Способ по п. 76, где связанное с CFTR нарушение выбрано из группы, состоящей из следующих: хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), астма, бронхит, бронхоэктаз, целиакия, констипация, холестатическое заболевание печени, хронический риносинусит и печеночная недостаточность.

78. Способ по любому из п.п. 56-77, где соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер соответствует любому из п.п. 1-47.

79. Способ по п. 78, где соединением формулы (Ia) является соединение таблицы 1 или таблицы 2, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер.

80. Способ по п. 78, где соединением формулы (Ia) является соединение таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер.

По доверенности

ФИГ.1

