(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201691083 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.01.29

(22) Дата подачи заявки
2010.06.17

(51) Int. Cl. ***A61K 31/506*** (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ РЕПЛИКАЦИИ ВИРУСОВ ГРИППА

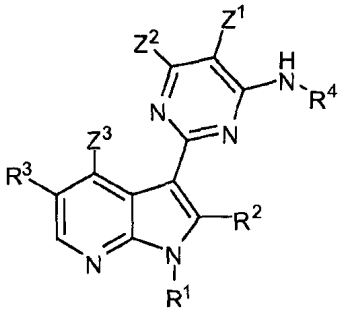
(31) **61/187,713; 61/287,781**
(32) **2009.06.17; 2009.12.18**
(33) **US**
(62) **201270032; 2010.06.17**

(71) Заявитель:
ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

(72) Изобретатель:
Чарифсон Пол, Кларк Майкл П., Бандарадже Упул К., Бетил Рэнди С., Корт Джон Дж., Дэн Хунбо, Друту Иоана, Даффи Джон П., Фармер Люк, Гао Хуай, Гу Вэньсинь, Джейкобс Дилан Х., Кеннеди Джозеф М., Ледебур Марк В., Ледфорд Брайан, Мальте Франсуа, Перола Эмануэле, Ван Тяньшэн, Ваннамэйкер М. Вудс, Бирн Рэндал, Чжоу Йи, Линь Чао, Цзян Минь, Джоунс Стивен, Джерманн Урсула А., Франческо Г. Салитуро, Энн Дак-Йи Квон (US)

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

(57) Способы ингибирования репликации вируса гриппа в биологическом образце или у пациента, уменьшения количества вирусов гриппа в биологическом образце или у пациента и лечения гриппа у пациента, которые включают введение в указанный биологический образец или пациенту эффективного количества соединения, представленного структурной формулой (I)



(IA),

или его фармацевтически приемлемой соли, где обозначения, указанные в структурной формуле (IA), представлены в описании выше. Соединение, представленное структурной формулой (IA), или его фармацевтически приемлемая соль, где обозначения, указанные в структурной формуле (IA), описаны выше. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество такого соединения или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или разбавитель.

201691083 A1

201691083 A1

201691083 A1

201691083 A1

ИНГИБИТОРЫ РЕПЛИКАЦИИ ВИРУСОВ ГРИППА

ОПИСАНИЕ

Родственные заявки

По данной заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент США № 61187713, поданной 17 июня 2009, и предварительной заявкой на патент США № 61/287781, поданной 18 декабря 2009. Полное описание этих заявок включено в настоящий документ посредством ссылок.

Уровень техники

Грипп распространяется по всему миру во время сезонных эпидемий, ежегодно приводя к сотням тысяч смертельных случаев, и к миллионам в годы пандемии. Например, три пандемии гриппа произошли в 20 веке, и погибли десятки миллионов людей, и каждая из этих пандемий была вызвана появлением нового штамма вируса в организме человека. Часто эти новые штаммы появляются в результате заражения людей существующим вирусом гриппа от других видов животных.

Грипп прежде всего передается от человека человеку посредством крупных, содержащих вирус, капель, образующихся при кашле или чихании зараженного человека; эти крупные капли могут затем оседать на поверхностях слизистой оболочки верхних дыхательных путей восприимчивых людей, которые находятся рядом (например, в пределах приблизительно 6 футов) с зараженными людьми. Передача также может произойти посредством прямого или косвенного контакта с респираторными выделениями, например, через касание поверхностей, зараженных вирусом гриппа, и последующим касанием глаз, носа или рта. Взрослые могут передавать грипп другим людям в течение от 1 дня перед приобретением симптомов до приблизительно 5 дней после начала симптомов. Маленькие дети и люди с ослабленными иммунными системами могут быть инфицированы в течение 10 или более дней после проявления симптомов.

Вирусы гриппа являются РНК-содержащими вирусами семейства ортомиксовирусов, которые включают пять родов: вирус гриппа А, вирус гриппа В, вирус гриппа С, изавирус и тогото вирус.

Вирус гриппа рода A имеет один вид, вирус гриппа A. Дикие водоплавающие птицы являются естественными носителями широкого ряда гриппа A. Иногда вирусы передаются к другим видам и могут затем вызывать опустошительные вспышки эпидемий в птицеводческом хозяйстве или дают начало пандемиям гриппа у людей. Вирусы типа A являются наиболее опасными человеческими болезнетворными микроорганизмами среди трех типов гриппа и вызывают наиболее тяжелые заболевания. Вирус гриппа A может подразделяться на различные серотипы, исходя из ответа антитела на эти вирусы. Подтвержденными у людей серотипами, упорядоченными в зависимости от количества известных смертельных случаев человека при пандемии, являются H1N1 (который вызвал испанский грипп в 1918), H2N2 (который вызвал азиатский грипп в 1957), H3N2 (который вызвал гонконгский грипп в 1968), H5N1 (угроза пандемии в сезон гриппа 2007-08), H7N7 (который имеет необычный зоонозный потенциал), H1N2 (эндемичный у людей и свиней), H9N2, H7N2, H7N3 и H10N7.

Вирус гриппа рода B имеет один вид, вирус гриппа B. Грипп B поражает только людей и менее распространен, чем грипп A. Единственным другим животным, которое, как известно, подвержено поражению инфекцией - гриппом B, являются тюлени. Этот тип гриппа мутируется со скоростью в 2-3 раза медленнее, чем тип A и, соответственно, менее генетически разнообразен, и имеет только один серотип гриппа B. В результате нехватки этого антигенного разнообразия уровень иммунитета к гриппу B обычно приобретается в раннем возрасте. Однако, грипп B мутирует в достаточной степени, чтобы длительный иммунитет был невозможен. Эта пониженная скорость антигенного изменения в сочетании с его ограниченным кругом хозяев (ингибируя взаимное видовое антигенное изменение) гарантирует, что пандемии гриппа B не происходят.

Вирус гриппа рода C имеет один вид, вирус гриппа C, который поражает людей и свиней и может вызвать тяжелое заболевание и местные эпидемии. Однако вирус гриппа C менее распространен, чем другие типы, и обычно, как полагают, вызывает легкое заболевание у детей.

Вирусы гриппа A, B и C имеют очень сходную структуру. Вирусная частица составляет 80-120 нм в диаметре и обычно имеет приблизительно сферическую форму, хотя могут встречаться нитевидные формы. Необычно для вируса, его геном не является одним куском нуклеиновой кислоты; вместо этого он содержит семь или восемь частей сегментированной отрицательной смысловой РНК. Геном гриппа A кодирует 11 белков: гемагглютинин (HA, ГА), нейраминидазу (NA), нуклеопротеин (NP), M1, M2, NS1, NS2 (NEP, НЭП), PA, PB1, PB1-F2 и PB2.

HA и NA являются большими гликопротеинами за пределами вирусных частиц. HA представляет собой лектин, который опосредует связывание вируса для нацеливания клеток и входа вирусного генома в целевую клетку, в то время как NA вовлечен в высвобождение вирусного потомства из инфицированных клеток, расщеплением сахаров, которые связывают зрелые вирусные частицы. Таким образом, эти белки были целями для противовирусных препаратов. Кроме того, они являются антигенами, к которым могут синтезироваться антитела. Вирусы гриппа A классифицируются на подтипы с учетом образования антител к HA и NA, формируя основу различий H и N (см. выше) в, например, H5N1.

Грипп приходит к прямым материально-денежным затратам вследствие потери производительности и соответствующего медицинского лечения, а также к косвенным затратам на профилактические мероприятия. В Соединенных Штатах ежегодные совокупные затраты на грипп составляют более $10 миллиардов, в то же время, как полагают, будущая пандемия может привести к прямым и косвенным затратам, составляющим сотни миллиардов долларов. Профилактические затраты также высоки. Правительства во всем мире потратили миллиарды долларов США для планирования и подготовки к потенциальной пандемии птичьего гриппа H5N1, осуществляя расходы, связанные с приобретением лекарственных препаратов и вакцин, а также проведению учений в условиях чрезвычайных ситуаций и стратегии улучшения пограничного контроля.

Текущие средства лечения гриппа включают вакцинацию и

химиотерапию или химиопрофилактику с противовирусными препаратами. Прививка против гриппа с вакциной против гриппа часто рекомендуется группам высокой степени риска, таким как дети и пожилые люди, или в люди, страдающие астмой, диабетом или заболеванием сердца. Однако существует вероятность быть привитым и все же заболеть гриппом. Каждый сезон создают новую вакцину против гриппа для некоторых определенных штаммов возбудителей гриппа, однако невозможно учесть все штаммы, активно инфицирующие людей во всем мире в течение этого сезона. Изготовителям требуется около шести месяцев для получения и производства миллионов доз, требуемых для борьбы с сезонными эпидемиями; иногда, в течение этого времени, новый или неучтенный штамм распространяется и инфицирует людей, хотя они были привиты (как например с гриппом Fujian H3N2 в сезоне гриппа в 2003-2004). Также возможно быть инфицированным непосредственно перед прививкой и заболеть тем же самым штаммом, для защиты от которого предназначалась вакцина, поскольку для того, чтобы вакцина стала эффективной, требуется приблизительно две недели.

Далее, эффективность этих вакцин против гриппа является изменчивой. Полагают, что вследствие высокого уровня мутации вируса конкретная вакцина против гриппа обеспечивает защиту обычно в течение не более, чем несколько лет. Вакцина, полученная в течение одного года, может быть неэффективной в следующем году, так как с течением времени вирус гриппа изменяется очень быстро и другие штаммы становятся доминирующими.

Кроме того, из-за отсутствия РНК корректирующих ферментов, РНК зависимая РНК полимераза гриппа вРНК делает ошибку и вставляет один нуклеотид через примерно каждые 10 тысяч нуклеотидов, что приблизительно равно длине вРНК гриппа. Следовательно, почти каждый недавно полученный вирус гриппа представляет собой мутант-антигенный дрейф. Деление генома на восемь отдельных сегментов вРНК допускает смешивание или реклассификацию вРНК, если более чем одна вирусная линия инфицирует отдельную клетку. Полученное быстрое изменение

генетики вируса дает антигенные сдвиги и позволяет вирусу инфицировать новый вид организма “хозяина” и быстро преодолевать защитный иммунитет.

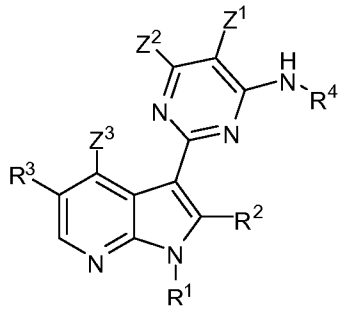
Для лечения гриппа могут также быть использованы противовирусные препараты, ингибиторы нейраминидазы, которые являются особенно эффективными, однако вирусы могут вырабатывать резистентность к стандартным противовирусным лекарственным средствам.

Таким образом, все еще существует необходимость в лекарственных средствах для лечения инфекций гриппа, например, необходимость в лекарственных средствах с широким терапевтическим окном и/или с пониженной восприимчивостью к вирусному титру.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение в основном относится к способам лечения гриппа, к способам ингибирования репликации вируса гриппа, к способам снижения количества вирусов гриппа, к соединениям и композициям, которые могут быть использованы в таких способах.

В одном аспекте настоящее изобретение касается способа ингибирования репликации вируса гриппа в биологическом образце или у пациента. В одном варианте осуществления изобретения способ включает введение в указанный биологический образец или пациенту эффективного количества соединения, представленного структурной формулой **(IA):**



(IA)

или его фармацевтически приемлемой соли, где

Z^1 представляет собой -R*, -F, -Cl, -CN, -OR*, $-CO_2R^*$, $-NO_2$ или $-CON(R^*)_2$;

Z^2 представляет собой -R*, -OR*, $-CO_2R^*$, $-NR^*_2$ или -

$CON(R^*)_2$;

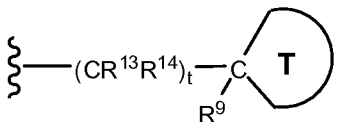
Z^3 представляет собой -H, -OH, галоген (например, -Cl или -Br), $-NH_2$; $-NH(C_1-C_4$ алкил); $-N(C_1-C_4$ алкил$)_2$, $-O(C_1-C_4$ алкил) или C_1-C_6 алкил, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси и $-O(C_1-C_4$ алкила);

R^1 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил;

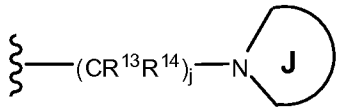
R^2 представляет собой -H; -F; $-NH_2$; $-NH(C_1-C_4$ алкил); $-N(C_1-C_4$ алкил$)_2$; -C=N-OH; циклопропил, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, $-OCH_3$ и $-CH_3$; или C_1-C_4 алкила, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси и $-O(C_1-C_4$ алкила); и

R^3 представляет собой -H, -Cl, -F, -OH, $-O(C_1-C_4$ алкил), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкил), $-N(C_1-C_4$ алкил$)_2$, -Br, -CN или C_1-C_4 алифатическую группу, которая необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси;

R^4 представляет собой

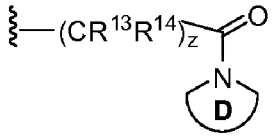
i) 

, где кольцо **T** представляет собой C_3-C_{10} неароматический карбоцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^A, или 3-10-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^B, или кольцо **T** и R^9 необязательно образуют неароматический C_5-C_{10}-членный карбоцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^A, или 5-10-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^B;

ii) 

, где кольцо **J** представляет собой 3-

10-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^B; или

iii)  , где кольцо **D** представляет собой 4-10-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{D1}; и

каждый из J^A и J^B независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -NCO и Q^1-R^5; или, необязательно, два J^A и два J^B, соответственно, вместе с атомом(ами), к которому(ым) они присоединены, независимо образуют 4-8-членное кольцо (например, спирокольцо или конденсированное кольцо), которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1};

Q^1 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR'-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2-$ или $-NRSO_2NR'-$, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$;

Y^1 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR'-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2-$, $-NRSO_2NR'-$, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$ или $-CO_2SO_2-$;

R^5 представляет собой i) -H; ii) C_1-C_6 алифатическую группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями J^{C1}; iii) C_3-C_{10} неароматическую карбоциклическую или 6-10-членную карбоциклическую арильную группу, каждая необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями J^{C1}; или iv) 4-10-членный неароматический гетероцикл или 5-10-членную гетероарильную группу, каждый из них необязательно и независимо замещен одним или несколькими заместителями J^{D1}; или

R^5 вместе с Q^1 необязательно образует 4-8-членное неароматическое кольцо, необязательно замещенное одним или

несколькими заместителями J^{E1}; и

R^6 и R^7, каждый независимо, представляют собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси, или, необязательно, R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими метилами;

R^9 независимо представляет собой -H, галоген, циано, гидрокси, амино, карбокси, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 цианоалкил, C_2-C_6 алкоксиалкил, C_1-C_6 аминоалкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 карбоксиалкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси;

R^{13} и R^{14}, каждый независимо, представляют собой -H, галоген или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси;

необязательно, R^{13} и R^{14}, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими метилами;

R и R′, каждый независимо, представляют собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно и независимо замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси; или, необязательно, R′ вместе с R^5 и атома азота, к которому они присоединены, образует 5-7-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{D1};

R^* независимо представляет собой i) -H; ii) C_1-C_6 алкильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_3-C_8 неароматического карбоцикла, 5-6-членного неароматического гетероцикла, фенила, 5-6-членного гетероарила, -O(C_1-C_6 алкила) и -C(O)(C_1-C_6-алкила); где каждая из указанных алкильных групп в -O(C_1-C_6 алкил) и -C(O)(C_1-C_6-алкил) необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси; и где каждый из указанных карбоцикла, гетероцикла, фенила и гетероарила независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями J^{E1}; или iii) C_3-C_8 неароматический карбоцикл или 4-8-членный неароматический гетероцикл, каждый из которых независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями J^{E1}; и

каждый из J^{C1} и J^{D1} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(=NR)R^c$, $-C(=NR)NR^bR^c$, $-NRC(=NR)NR^bR^c$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$, $-NRSO_2NR^cR^b$, $-P(O)(OR^a)_2$, $-OP(O)(OR^a)_2$, $-P(O)_2OR^a$ и $-CO_2SO_2R^b$, или, необязательно, два J^{C1} и два J^{D1}, соответственно, вместе с атомом(ами), к которому(ым) они присоединены, независимо образуют 4-8-членное кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1};

каждый J^{E1} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, амино, карбокси, амидо, C_1-C_6 алкила, -O(C_1-C_6 алкила) и -C(O)(C_1-C_6-алкила), где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси; и

R^a независимо представляет собой i) C_1-C_6 алифатическую группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, амино, карбокси, амидо, -O(C_1-C_6 алкила), -C(O)(C_1-C_6-алкила), C_3-C_8 неароматического карбоцикла, 4-8-членного неароматического гетероцикла, 5-10-членной гетероарильной группы и 6-10-членной карбоциклической арильной группы; где каждая из указанных алкильных групп в заместителях C_1-C_6 алифатической группы, представленных R^a, необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, -CO_2(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси; и где каждая из указанных карбоциклической, гетероциклической, гетероарильной и карбоциклической арильной групп в заместителях C_1-C_6 алифатической группы, представленных R^a, необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями J^{E1};

ii) C_3-C_8 неароматический карбоцикл или 4-8-членный неароматический гетероцикл, каждый из которых необязательно и независимо замещен одним или несколькими заместителями J^{E1}; или

iii) 5-10-членную гетероарильную или 6-10-членную карбоциклическую арильную группу, каждая из которых необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями J^{E1}; и

R^b и R^c, каждый независимо, представляют собой R^a или -H; или, необязательно, R^b и R^c вместе с атомом(ами) азота, к которому(ым) они присоединены, каждый независимо, образуют 5-7-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{E1};

p независимо равен 1, 2, 3 или 4;

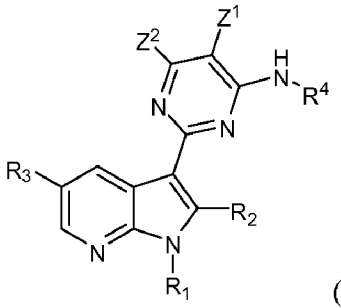
t равен 0, 1 или 2;

j равен 1 или 2; и

z равен 1 или 2.

В другом варианте осуществления изобретения способ включает введение в указанный биологический образец или

пациенту эффективного количества соединения, представленного структурной формулой **(I):**



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли, где

R^1 представляет собой -H;

R^2 представляет собой -H, $-CH_3$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкил) или $-N(C_1-C_4$ алкил$)_2$;

R^4 представляет собой i) C_3-C_{10} неароматический карбоцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^A; ii) 4-10-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^B; или iii) C_1-C_6 алифатическую группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из J^C; C_3-C_8 неароматическую карбоциклическую или 6-10-членную карбоциклическую арильную группу, каждая необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями J^A; и 5-10-членную гетероарильную группу или 4-10-членный неароматический гетероцикл, каждый необязательно и независимо замещенные одним или несколькими заместителями J^B;

каждый из J^A и J^B независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -NCO и Q^1-R^5; или, необязательно, два J^A и два J^B, соответственно, вместе с атомом(ами), к которому(ым) они присоединены, независимо образуют 5-7-членное кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1};

J^C независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR'R^5$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)NR'R^5$, $-C(O)NRC(O)OR^5$, $-NRC(O)NRC(O)OR^5$, $-NRC(O)R^5$, $-NRC(O)NR'R^5$, $-NRCO_2R^5$, $-OC(O)NR'R^5$, $-S(O)R^5$, $-SO_2R^5-$ $-SO_2NR'R^5$, $-NRSO_2R^5-$ и $-NRSO_2NR'R^5$;

Q^1 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR'-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2-$, или $-NRSO_2NR'$;- или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$;

Y^1 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR'-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2-$ или $-NRSO_2NR'-$;

R^5 представляет собой i) -H; ii) C_1-C_6 алифатическую группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями J^{C1}; iii) C_3-C_8 неароматическую карбоциклическую или 6-10-членную карбоциклическую арильную группу, каждая необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями J^{C1}; или iv) 4-8-членную неароматическую гетероциклическую или 5-10-членную гетероарильную группу, каждая необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями J^{D1}. Необязательно, R^5 вместе с Q^1 необязательно образует 5-7-членное неароматическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями J^{E1};

каждый из J^{C1} и J^{D1} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$, $-NRSO_2NR^cR^b$ и $-P(O)(OR^a)_2-$, или, необязательно, два J^{C1} и два J^{D1}, соответственно, вместе с атомами, к которым они присоединены, независимо образуют 5-7-членное кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1} и конденсированы с соответствующим кольцом, к которому они присоединены; и

каждый из Z^1, Z^2, R^3, R^6, R^7, R, R', R*, J^{E1}, R^a, R^b, R^c и p, независимо, имеют значения, описанные выше для структурной формулы **(IA)**.

В другом варианте осуществления изобретения настоящее изобретение касается способа уменьшения количества вирусов

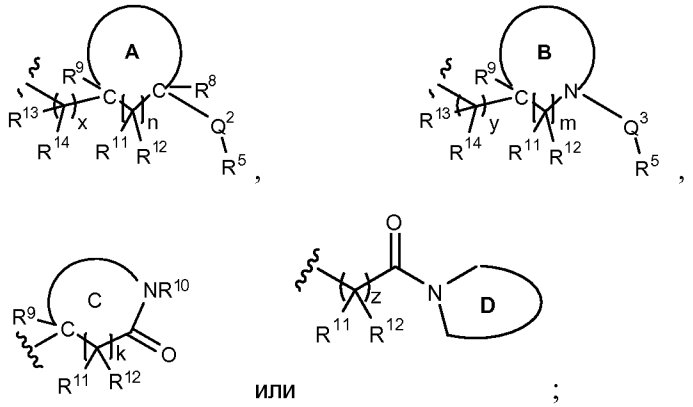
гриппа в биологическом образце или у пациента. Способ включает введение в указанный биологический образец или пациенту эффективного количества соединения, представленного структурной формулой **(I)** или структурной формулой **(IA)**, каждое, и независимо описано выше.

В еще одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение касается способа лечения или предупреждения гриппа у пациента, включающий введение указанному пациенту эффективного количества соединения, представленного структурной формулой **(I)** или структурной формулой **(IA)**, каждое, и независимо описано выше.

В еще одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение касается соединения, представленного структурной формулой **(IA)** или его фармацевтически приемлемой соли, где

R^1 представляет собой -H, C_1-C_6 алкил, $-S(O)_2-R''$ или $-C(O)OR''$; или, альтернативно, R^1 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил;

R^4 представляет собой:



;

где

кольцо **A** представляет собой C_3-C_{10} неароматический карбоцикл, необязательно далее замещенный одним или несколькими заместителями J^A, или гетероцикл, необязательно далее замещенный одним или несколькими заместителями J^B;

кольца **B** и **C**, каждое независимо, представляют собой 4-10-членные неароматические гетероциклы, необязательно и независимо далее замещенные одним или несколькими заместителями J^B;

кольцо **D** представляет собой 4-10-членный неароматический

гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{D1}; или

кольцо **A** и R^8 необязательно образуют неароматический 5-10-членный мостиковый карбоцикл или гетероцикл, или кольцо **A** и R^9 необязательно образуют неароматический 5-10-членный мостиковый карбоцикл или гетероцикл, или кольцо **A** и R^{11} необязательно образуют неароматический 5-10-членный мостиковый карбоцикл или гетероцикл, где каждый карбоцикл необязательно замещен далее одним или несколькими заместителями J^A и где каждый гетроцикл необязательно замещен далее одним или несколькими заместителями J^B; и

Q^2 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$;

Q^3 независимо представляет собой связь, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, $-CO_2-$, -C(O)NR-, $-SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, -C(O)NRC(O)O- или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$;

R'' независимо представляет собой i) C_1-C_6-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила$)_2$, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси; или ii) C_3-C_6 карбоциклическую группу, 5-6-членную гетероарильную группу или фенильную группу, каждая необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, нитро, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила$)_2$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 цианоалкила, C_1-C_6-гидроксиалкила, C_2-C_6-алкоксиалкила, C_1-C_6-аминоалкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6-гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси;

каждый из Z^1, Z^2, Z^3, Q^1, Q^2, Q^3, Y^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8,

R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R, R', R*, J^A, J^B, J^{C1}, J^{D1}, J^{E1}, R^a, R^b, R^c и p, независимо, имеют значения, описанные выше для структурной формулы **(IA)** для способа ингибирования репликации вируса гриппа;

n и m, каждый независимо, равны 0 или 1, когда кольца **A** и **B** являются 3-6-членными; или n и m, каждый независимо, равны 0, 1 или 2, когда кольца **A** и **B** являются 7-10-членными;

k равен 0, 1 или 2;

x и y, каждый независимо, равны 0, 1 или 2;

z равен 1 или 2; и

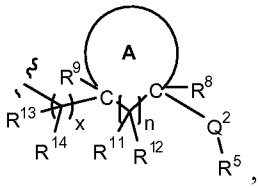
при условии, что если Y^1 представляет собой связь, тогда R^5 не является ни -H, ни C_1-C_6 алифатической группой; и

при условии, что если каждый Q^2 и Q^3 независимо представляет собой связь, тогда R^5 не является ни -H, ни C_1-C_6 алифатической группой.

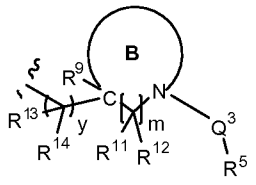
В еще одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение касается соединения, представленного структурной формулой **(I)**, или его фармацевтически приемлемой соли, где значения переменных структурной формулы **(I)** описаны ниже:

R^1 представляет собой -H, C_1-C_6 алкил, $-S(O)_2-R''$, или $-C(O)OR''$; или, альтернативно, R^1 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил.

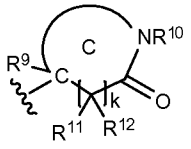
R^4 представляет собой:



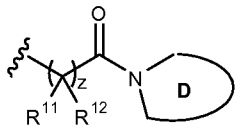
,



,



ИЛИ



;

кольцо **A** представляет собой C_3-C_8 неароматический карбоцикл, необязательно далее замещенный одним или несколькими заместителями J^A, или гетероцикл, необязательно замещенный далее одним или несколькими заместителями J^B;

кольца **B** и **C**, каждое независимо, представляют собой 4-8-членный неароматический гетероцикл, необязательно и независимо далее замещенный одним или несколькими заместителями J^B;

кольцо **D** представляет собой 4-8-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{D1};

R'' независимо представляет собой i) C_1-C_6-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила)$_2$, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси; или ii) C_3-C_6 карбоциклическую группу, 5-6-членную гетероарильную группу или фенильную группу, где каждая необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, нитро, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила)$_2$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 цианоалкила, C_1-C_6-гидроксиалкила, C_2-C_6-алкоксиалкила, C_1-C_6-аминоалкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6-гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси;

каждый из Z^1, Z^2, Q^1, Q^2, Q^3, Y^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R, R', R*, J^{C1}, J^{D1}, J^{E1}, R^a, R^b, R^c и p, независимо, имеют значения, описанные выше для структурной формулы **(I)** для способа ингибирования репликации вируса гриппа;

n и m, каждый независимо, равны 0 или 1, когда кольца **A** и **B** являются 4-6-членными; или n и m, каждый независимо, равны 0, 1 или 2, когда кольца **A** и **B** являются 7-8-членными;

k равен 0, 1 или 2;

x и y, каждый независимо, равны 0, 1 или 2;

z равен 1 или 2;

при условии, что если Y^1 представляет собой связь, тогда R^5 не является ни -H, ни незамещенной C_1-C_6 алифатической группой; и

при условии, что если каждый Q^2 и Q^3 независимо представляет собой связь, тогда R^5 не является ни -H, ни C_1-C_6

алифатической группой.

В еще одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение касается фармацевтической композиции, содержащей соединение, представленное структурной формулой **(I)** или структурной формулой **(IA)**, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное средство или разбавитель, где значения переменных структурных формул **(I)** и **(IA)** являются, каждое и независимо, такими как описано выше для соединений по изобретению.

Настоящее изобретение также касается применения соединения, описанного в настоящем описании, для ингибирования репликации вирусов гриппа в биологическом образце или у пациента, для уменьшения количества вирусов гриппа в биологическом образце или у пациента или для лечения гриппа у пациента.

Также предложено в описании применение соединения, описанного здесь, при производстве лекарственного средства для лечения гриппа у пациента, для уменьшения количества вирусов гриппа в биологическом образце или у пациента или для ингибирования репликации вирусов гриппа в биологическом образце или у пациента для ингибирования репликации вирусов гриппа в биологическом образце или у пациента.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

Фиг. 1 представляет собой график, показывающий процентный состав выживших мышей Balb/c (4-5-недельного возраста) в профилактическом исследовании, в котором начальная доза соединения **514** (100 мг/кг) или только разбавитель (0,5% метилцеллюлоза/0,5% твин 80) вводились за 2 часа до инфицирования перорально принудительно (10 мл/кг) и введение продолжалось дважды в день в течение 5 дней.

Фиг. 2 представляет собой график, показывающий процентный состав выживших мышей Balb/c (4-5-недельного возраста) в исследовании терапевтического лечения, в котором соединение **588** (200 мг/кг) или только разбавитель вводились перорально принудительно через 24 часа после инфицирования и введение продолжалось дважды в день в течение 10 дней.

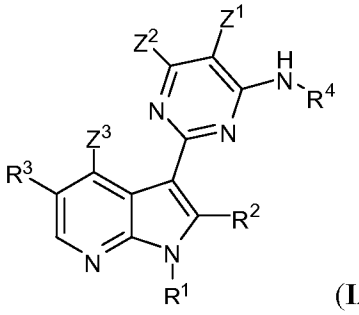
Фиг. 3-8 представляют собой таблицы, характеризующие некоторые конкретные соединения по изобретению.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

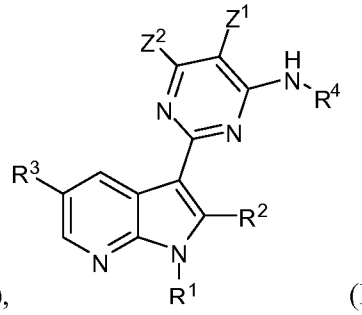
Применение описанных соединений

Один аспект настоящего изобретения, главным образом, относится к применению соединений, описанных в настоящем описании, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтически приемлемых композиций, содержащих такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, для ингибирования репликации вирусов гриппа в биологическом образце или у пациента, для уменьшения количества вирусов гриппа (уменьшение титра вируса) в биологическом образце или у пациента и для лечения гриппа у пациента.

В одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение в основном относится к применению соединений, представленных структурной формулой **(I)** или структурной формулой **(IA)**, или их фармацевтически приемлемых солей по любому из назначений, указанных выше:



(IA),



(I).

Первая группа переменных структурных формул **(I)** и **(IA)** независимо представляет собой следующее:

Z^1 представляет собой -R*, -F, -Cl, -CN, -OR*, $-CO_2R^*$, $-NO_2$ или $-CON(R^*)_2$. В частности, Z^1 представляет собой -H, C_1-C_6 алкил, -O(C_1-C_6 алкил), -F, -Cl, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_6 алкил), $-CONH_2$, -CONH(C_1-C_6 алкил) или -CON(C_1-C_6 алкил)$_2$, где каждая из указанных алкильных групп (например, представленная как C_1-C_6 алкил, -O(C_1-C_6 алкил), $-CO_2$(C_1-C_6 алкил), -CONH(C_1-C_6 алкил) и -CON(C_1-C_6 алкил)$_2$) необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4

алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси. В частности, Z^1 представляет собой -H, -F, -Cl, C_1-C_4 галогеналкил (например, -CF_3), C_1-C_4 алкил, -CH_2NH_2, -C(O)NH_2, -C(O)NH(CH_3), -C(O)N(CH_3)$_2$, -O(C_1-C_4 алкил) или -CN. В частности, Z^1 представляет собой -H, -F, -Cl, -CF_3, C_1-C_4 алкил или -CN. В частности, Z^1 представляет собой -H, -F, -Cl, -CF_3, -CH_3 или -CN. В частности, Z^1 представляет собой -H, -F или -CN. В частности, Z^1 представляет собой -H или -F.

Z^2 представляет собой -R*, -OR*, -CO_2R*, -NR*$_2$ или -CON(R*)$_2$. В частности, Z^2 представляет собой -H, C_1-C_6 алкил, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкил) или -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, где каждая из указанных алкильных групп (например, представленная как C_1-C_6 алкил, -O(C_1-C_6 алкил), -NH(C_1-C_6 алкил) и -N(C_1-C_6 алкил)$_2$) необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, -NH_2, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси. В частности, Z^2 представляет собой -H, C_1-C_6 алкил или -O(C_1-C_6 алкил), где каждая из алкильных групп является необязательно и независимо замещенной. В частности, Z^2 представляет собой -H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

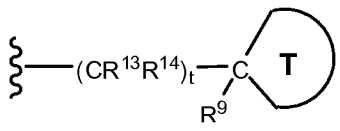
Z^3 в структурной формуле **(IA)** представляет собой -H, -OH, галоген, -NH_2; -NH(C_1-C_4 алкил); -N(C_1-C_4 алкил)$_2$, -O(C_1-C_4 алкил) или C_1-C_6 алкил, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси и -O(C_1-C_4 алкила). В частности, Z^3 представляет собой -H, -O(C_1-C_4 алкил) или C_1-C_6 алкил, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси и -O(C_1-C_4 алкила). В частности, Z^3 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси и -O(C_1-C_4 алкила). В частности, Z^3 представляет собой -H.

R^1 представляет собой -H или C_{1-6} алкил. В частности, R^1 представляет собой -H.

R^2 представляет собой -H; -F; $-NH_2$; $-NH(C_1-C_4$ алкил); $-N(C_1-C_4$ алкил$)_2$; -C=N-OH; циклопропил, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, $-OCH_3$ и $-CH_3$; или C_1-C_4 алкила, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси и $-O(C_1-C_4$ алкила). В частности, R^2 представляет собой -H, $-CH_3$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкил) или $-N(C_1-C_4$ алкил$)_2$. В частности, R^2 представляет собой -H, -F, $-CH_3$, $-CH_2OH$ или $-NH_2$. В частности, R^2 представляет собой -H или $-CH_3$.

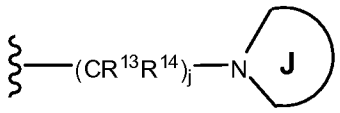
R^3 представляет собой -H, -Cl, -F, -OH, $-O(C_1-C_4$ алкил), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкил), $-N(C_1-C_4$ алкил$)_2$, -Br, -CN или C_1-C_4 алифатическую группу, которая необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси. В частности, R^3 представляет собой -H, -Cl, -F, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$алкил), $-N(C_1-C_4$ алкил$)_2$, -Br, $-O(C_1-C_4$ алкил), -CN, $-C_1-C_4$ галогеналкил, -OH или $-C_1-C_4$ алифатическую группу. В частности, R^3 представляет собой -H, -Cl, -F, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкил), $-N(C_1-C_4$ алкил$)_2$, -Br, $-O(C_1-C_4$ алкил), -CHCH(CH_3), -$CHCH_2$, -CN, $-CH_2CF_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, -OH или $-C_1-C_4$ алкил. В частности, R^3 представляет собой -H, -Cl, -F, -Br, -CN, $-CF_3$, $-O(C_1-C_4$ алкил), -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкил) или $-N(C_1-C_4$ алкил$)_2$. В частности, R^3 представляет собой -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-NH_2$, -$NH(CH_3)$ или $-N(CH_3)_2$. В частности, R^3 представляет собой -H, -Cl или -F. В частности, R^3 представляет собой -Cl. В частности, R^3 представляет собой -H, -Cl, -F, -Br, -CN, $-CF_3$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-O(C_1-C_4$ алкил), -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкил) или $-N(C_1-C_4$ алкил$)_2$. В частности, R^3 представляет собой -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-CH_3$, -C_2H_5, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$ или $-N(CH_3)_2$. В частности, R^3 представляет собой -F или -Cl.

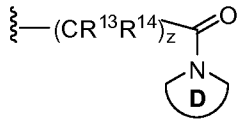
R^4 представляет собой i) C_3-C_{10} неароматический карбоцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^A; ii) C_1-C_6 алифатическую группу (например, C_1-C_6 алкильную или C_2-C_6 алкенильную группу), необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из J^C; C_3-C_8 неароматическую карбоциклическую или 6-10-членную карбоциклическую арильную группу, каждая необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями J^A; и 5-10-членную гетероарильную группу или 4-10-членный неароматический гетероцикл, каждый, необязательно и независимо замещен одним или несколькими заместителями J^B; или iii) 4-10-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^B. В частности, R^4 представляет собой i) необязательно замещенное C_3-C_{10} карбоциклическое кольцо; ii), C_1-C_6 алифатическую группу (например, C_1-C_6 алкильную или C_2-C_6 алкенильную группу), которая замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, включающей J^C, необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл и необязательно замещенный 4-10-членный неароматический гетероцикл; или iii) необязательно замещенный 4-10-членный неароматический гетероцикл. В частности, C_1-C_6 алифатическая группа, представленная как R^4, замещена $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR'R^5$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)NR'R^5$, $-C(O)NRC(O)OR^5$, $-NRC(O)NRC(O)OR^5$, $-NRC(O)R^5$, $-NRC(O)NR'R^5$, $-NRCO_2R^5$, $-OC(O)NR'R^5$, $-SOR^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR'R^5$, $-N(R)SO_2R^5$, $-NRSO_2NR'R^5$, необязательно замещенным C_3-C_8 неароматическим карбоциклом и необязательно замещенным 4-10-членным неароматическим гетероциклом. Более конкретно, R^4 представляет собой:

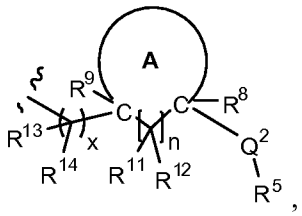
i) 

, где кольцо **T** (включая кольца **A**, **B** и **C**, описанные ниже) представляет собой C_3-C_{10} неароматический карбоцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^A, или 3-10-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями

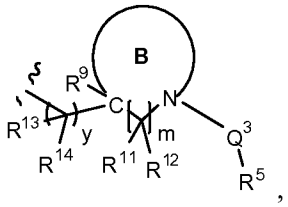
J^B, или кольцо **T** и R^9 необязательно образуют неароматический C_5-C_{10}-членный карбоцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^A, или 5-10-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^B;

ii)  , где кольцо **J** представляет собой 3-10-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^B; или

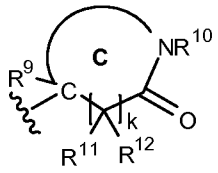
iii)  , где кольцо **D** представляет собой 4-10-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{D1}. Более конкретно, R^4 представляет собой:

 ,

(**A**)

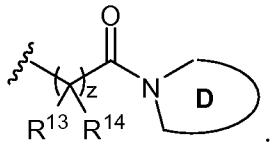
 ,

(**B**)



(**C**)

или

 .

(**D**).

R^5 представляет собой i) -H; ii) C_1-C_6 алифатическую группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями J^{C1}; iii) C_3-C_{10} неароматическую карбоциклическую или 6-10-членную карбоциклическую арильную группу, каждая необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями J^{C1}; или iv) 4-10-членную неароматическую гетероциклическую или 5-10-членную гетероарильную группу, каждая необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями J^{D1}. В частности, R^5 представляет

собой i) -H; ii) C_1-C_6 алифатическую группу (например, C_1-C_6 алкильную или C_2-C_6 алкенильную группу), необязательно замещенную одним или несколькими заместителями J^{C1}; iii) C_3-C_8 неароматическую карбоциклическую или 6-10-членную карбоциклическую арильную группу, каждая необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями J^{C1}; или iv) 4-8-членную неароматическую гетероциклическую или 5-10-членную гетероарильную группу, каждая необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями J^{D1}. Необязательно, R^5 вместе с каждым из Q^1, Q^2 и Q^3, необязательно и независимо, образует 4-8-членное неароматическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями J^{E1}. Понятно, что неароматическое кольцо, образованное с R^5 и Q^1, может содержать часть Q^1. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^5 вместе с Q^2 и R^8 необязательно и независимо образует 5-7-членное неароматическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями J^{E1}.

В частности, R^5 независимо представляет собой i) -H; ii) C_1-C_6-алкильную или C_2-C_6-алкенильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями J^{C1}; iii) C_3-C_8 неароматический карбоцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{C1}; iv) фенильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями J^{C1}; v) 4-8-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{D1}; или vi) 5-6-членное гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями J^{D1}. В частности, R^5 независимо представляет собой i) -H; ii) C_1-C_6-алкильную или C_2-C_6-алкенильную группу, необязательно и независимо замещенную одним или несколькими заместителями J^{C1}; или iii) 4-8-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{D1}. В частности, R^5 независимо представляет собой i) -H; или ii) C_1-C_6-алкильную или C_2-C_6-алкенильную группу, необязательно и независимо замещенную одним или несколькими заместителями J^{C1}.

R^6 и R^7, каждый независимо, представляют собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси, или, необязательно, R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими метилами. Альтернативно, R^6 и R^7, каждый независимо, представляют собой -H или C_1-C_4 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -C(O)OH, -(CO)O(C_1-C_6 алкила), -OC(O)(C_1-C_6 алкила), C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси, или, необязательно, R^6 и R^7, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими метилами. В частности, R^6 и R^7, каждый независимо, представляют собой -H или $-CH_3$, или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

Каждый R^8 независимо представляет собой -H, галоген, циано, гидрокси, амино, карбокси, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 цианоалкил, C_2-C_6 алкоксиалкил, C_1-C_6 аминоалкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси; или R^8 вместе с Q^2 и R^5 необязательно и независимо образует 5-7-членное неароматическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями J^{E1}.

Каждый R^9 независимо представляет собой -H, галоген, циано, гидрокси, амино, карбокси, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 цианоалкил, C_2-C_6 алкоксиалкил, C_1-C_6 аминоалкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 карбоксиалкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6

цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси; или R^8 вместе с Q^2 и R^5 необязательно и независимо образует 5-7-членное неароматическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями J^{E1}. В частности, каждый R^9 независимо представляет собой -H, галоген, циано, гидрокси, амино, карбокси, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 цианоалкил, C_2-C_6 алкоксиалкил, C_1-C_6 аминоалкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси; или R^8 вместе с Q^2 и R^5 необязательно и независимо образует 5-7-членное неароматическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями J^{E1}.

Необязательно, R^9 и кольцо **T** образуют неароматический C_5-C_{10}-членный карбоцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^A, или 5-10-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^B.

В частности, каждый R^8 независимо представляет собой -H, галоген, циано, гидрокси, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 гидроксиалкил, C_2-C_4 алкоксиалкил, -O(C_1-C_4 алкил), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкил) или -N(C_1-C_4 алкил)$_2$; и каждый R^9 независимо представляет собой -H или C_1-C_4 алкил, более конкретно, -H, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$.

R^{10} независимо представляет собой -H; или C_1-C_6 алкильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси, C_2-C_6 алкоксиалкокси, C_3-C_8 неароматического карбоцикла, фенила, 4-8-членного неароматического гетероцикла и 5-6-членной гетероарильной группы; где каждая из указанной карбоциклической, фенильной, гетероциклической и гетероарильной группы в заместителях C_1-C_6 алкильной группы, представленных R^{10}, необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена, циано, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 цианоалкила, C_2-C_6 алкоксиалкила, C_1-C_6 аминоалкила, C_1-C_6 гидроксиалкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси. В частности, R^{10} независимо представляет собой -H, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6-алкоксиалкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 аминоалкил или C_1-C_6 цианоалкил. В частности, R^{10} представляет собой -H или C_1-C_6-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси. В частности, R^{10} представляет собой -H или C_1-C_6-алкил.

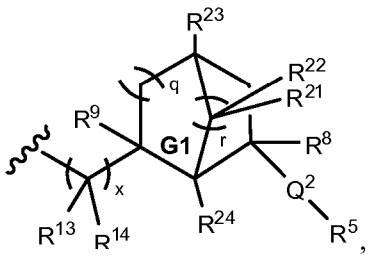
R^{11}, R^{12}, R^{13} и R^{14}, каждый независимо, представляют собой -H, галоген или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, гидрокси, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси; или, необязательно, R^{13} и R^{14} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими метилами. В частности, R^{11} и R^{12}, каждый независимо, представляют собой -H или C_1-C_4 алкил; и R^{13} и R^{14}, каждый независимо, представляют собой -H или C_1-C_4 алкил, или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, они образуют циклопропановое кольцо. В частности, R^{11} и R^{12}, каждый независимо, представляют собой -H или $-CH_3$; и R^{13} и R^{14}, каждый независимо, представляют собой -H, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$, или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, они образуют циклопропановое кольцо.

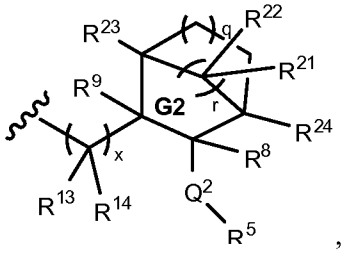
Необязательно, R^{11} и кольцо **A** образуют мостиковое кольцо, необязательно замещенное еще одним или несколькими заместителями J^A.

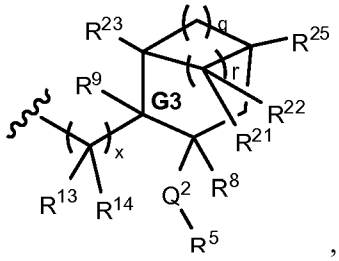
Кольцо **A** представляет собой C_3-C_{10} неароматический карбоцикл, необязательно далее замещенный одним или несколькими

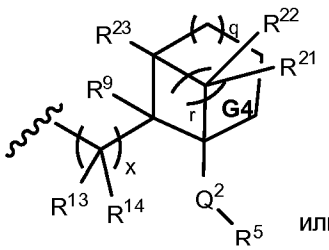
заместителями J^A, или 3-10-членный неароматический гетероцикл, необязательно далее замещенный одним или несколькими заместителями J^B. В частности, кольцо **A** представляет собой необязательно замещенное C_3-C_8 неароматическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо. В частности, кольцо **A** представляет собой C_3-C_8 неароматический карбоцикл, необязательно далее замещенный одним или несколькими заместителями J^A. В частности, кольцо **A** представляет собой неароматическое 4-7- или 5-7-членное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное еще одним или несколькими заместителями J^A. Конкретный пример кольца **A** представляет собой необязательно замещенное циклогексильное или циклопентильное кольцо.

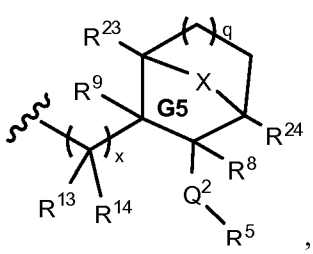
Необязательно, кольцо **A** и R^8 образуют неароматический 5-10-членный мостиковый карбоцикл или гетероцикл, или кольцо **A** и R^9 необязательно образуют неароматический 5-10-членный мостиковый карбоцикл или гетероцикл, кольцо **A** и R^{11} необязательно образуют неароматический 5-10-членный мостиковый карбоцикл или гетероцикл, где каждый карбоцикл необязательно замещен далее одним или несколькими заместителями J^A и где каждый гетероцикл необязательно замещен далее одним или несколькими заместителями J^B. В некоторых вариантах осуществления изобретения мостиковые кольца, каждое независимо, являются 6-10-членными. Примеры мостиковых колец включают:



,


,


,


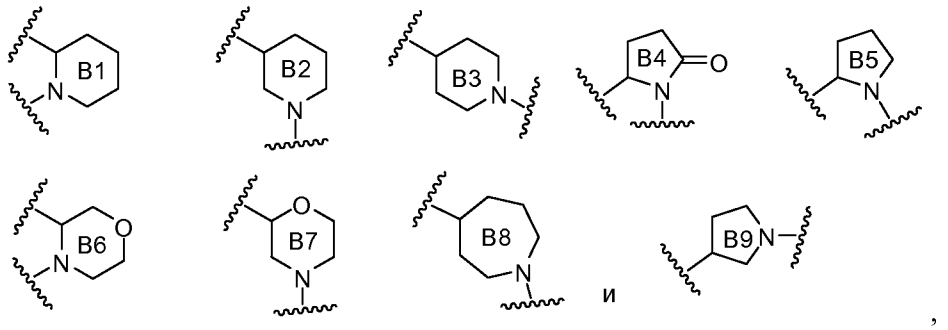
или


,

где каждое из колец **G1**-**G4** независимо представляет собой 5-

10-членный неароматический мостиковый карбоцикл, необязательно далее замещенный одним или несколькими заместителями J^A, и кольцо **G5** представляет собой 5-10-членный неароматический мостиковый гетероцикл, необязательно далее замещенный одним или несколькими заместителями J^B; R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} и R^{25}, каждый независимо, представляют собой -H, галоген, -OH, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси; X представляет собой -O-, -S- или -NR^g-; R^g представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, гидрокси, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси; q равен 0, 1 или 2; x равен 0, 1 или 2; r равен 1 или 2. Допонительный пример мостиковых колец включает адамантильное кольцо.

Кольцо **B** представляет собой 4-10-членное неароматическое гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено далее одним или несколькими заместителями J^B. В частности, кольцо **B** является 4-8-членным. В частности, кольцо **B** является 4-7- или 5-7-членным. Конкретные примеры кольца **B** включают следующие:

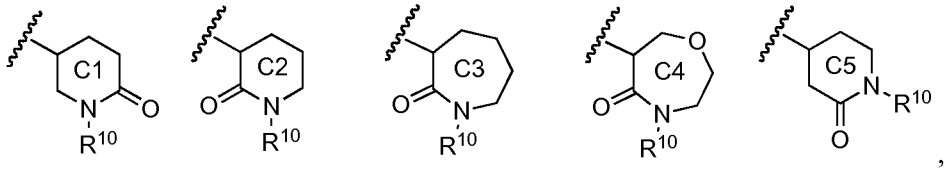


,

где каждое из колец **B1**-**B9** является необязательно замещенным.

Кольцо **C** представляет собой 4-10-членное неароматическое гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено далее одним или несколькими заместителями J^B. В частности, кольцо **C**

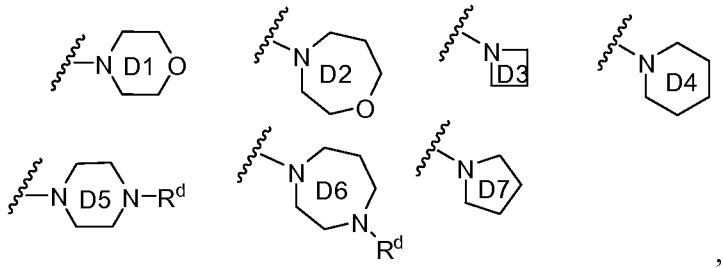
является 4-8-членным. В частности, кольцо **C** является 4-7- или 5-7-членным. Конкретные примеры кольца **C** включают следующие:



,

где каждое из колец **C1-C5** является необязательно и независимо замещенным.

Кольцо **D** представляет собой 4-10-членное неароматическое гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{D1}. В частности, кольцо **D** является 4-8-членным. В частности, кольцо **D** является 4-7- или 5-7-членным. Конкретные примеры кольца **D** включают:



,

где каждое из колец **D1-D7** необязательно замещено.

В частности, каждое из колец **A-D** независимо и необязательно замещено 4-8- или 4-7-членным кольцом.

Каждый Q^1 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR'-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2-$, или $-NRSO_2NR'-$, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$. В частности, каждый Q^1 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR'-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-NRSO_2-$, $-SO_2NR'-$, $NRSO_2NR'-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$. В частности, каждый Q^1 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NHC(O)O-, $-C(O)N(CH_3)C(O)O$, -NHC(O)NHC(O)O-, $-N(CH_3)C(O)NHC(O)O-$, -NHC(O)-, $-N(CH_3)C(O)-$, -NHC(O)NR'-, $-N(CH_3)C(O)NR'-$, $-NHCO_2-$, $-N(CH_3)CO_2-$,

-OC(O)NR'-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-NHSO_2-$, $-N(CH_3)SO_2-$, $-SO_2NR'-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

Каждый Q^2 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, $-NRC(=NR)NR-$, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$. В частности, каждый Q^2 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR'-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-NRSO_2-$, $-SO_2NR'-$, $NRSO_2NR'-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$. В частности, каждый Q^2 независимо представляет собой -O-, -NR'-, -C(O)-, $-CO_2-$, -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR'-, $-NRSO_2-$, $-SO_2NR'-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$. В частности, каждый Q^2 независимо представляет собой $-CO_2-$, -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR'-, $-NRSO_2-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$. В частности, каждый Q^2 независимо представляет собой -NR'-, -C(O)NR'-, -NRC(O)-, $-SO_2NR'-$, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OCONR'- или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$. В частности, каждый Q^2 независимо представляет собой -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OCONR'- или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$. В частности, каждый Q^2 независимо представляет собой -O-, -NR'-, -C(O)-, $-CO_2-$, -C(O)NR'-, -NHC(O)-, $-N(CH_3)C(O)-$, -NHC(O)NR'-, $-N(CH_3)C(O)NR'-$, $-NHCO_2-$, $-N(CH_3)CO_2-$, -OC(O)NR'-, $-NHSO_2-$, $-N(CH_3)SO_2-$, $-SO_2NR'-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$. В частности, каждый Q^2 независимо представляет собой $-CO_2-$, -C(O)NR'-, -NHC(O)-, $-N(CH_3)C(O)-$, -NHC(O)NR'-, $-N(CH_3)C(O)NR'-$, $-NHCO_2-$, $-N(CH_3)CO_2-$, -OC(O)NR'-, $-NHSO_2-$, $-N(CH_3)SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-SO_2N(CH_3)-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$. В частности, каждый Q^2 независимо представляет собой -NR'-, -C(O)NR'-, -NHC(O)-, $-N(CH_3)C(O)-$, -NHC(O)NR'-, $-N(CH_3)C(O)NR'-$, $-NHCO_2-$, $-N(CH_3)CO_2-$, -OCONR'- или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$. В частности, каждый Q^2 независимо представляет собой -C(O)NR'-, -NHC(O)-, $-N(CH_3)C(O)-$, -NHC(O)NR'-, $-N(CH_3)C(O)NR'-$, $-NHCO_2-$, $-N(CH_3)CO_2-$, -OCONR'- или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

Каждый Q^3 независимо представляет собой связь, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, $-NRC(=NR)NR-$, $-CO_2-$, -C(O)NR-, $-SO_2-$, -

$SO_2N(R)$-, -C(O)NRC(O)O- или $-(CR^6R^7)_p-Y^1$-. В частности, каждый Q^3 независимо представляет собой связь, -C(O)-, -C(=NR)-, $-CO_2$-, -C(O)NR'-, $-SO_2$-, $-SO_2NR'$-, -C(O)NRC(O)O- или $-(CR^6R^7)_p-Y^1$-. В частности, каждый Q^3 независимо представляет собой -C(O)-, $-CO_2$-, -C(O)NR'-, $-SO_2$-, $-SO_2NR'$-, -C(O)NRC(O)O- или $-(CR^6R^7)_p-Y^1$-. В частности, каждый Q^3 независимо представляет собой -C(O)-, $-CO_2$-, -C(O)NH-, $-C(O)N(CH_3)$-, $-SO_2$-, $-SO_2NH$-, $-SO_2N(CH_3)$-, -C(O)NHC(O)O-, $-C(O)N(CH_3)C(O)O$- или $-(CR^6R^7)_p-Y^1$-. В частности, каждый Q^3 независимо представляет собой -C(O)-, $-CO_2$-, -C(O)NR'-, -C(O)NHC(O)O- или $-(CR^6R^7)_p-Y^1$-. В частности, каждый Q^3 независимо представляет собой -C(O)-, $-CO_2$-, -C(O)NR'- или $-(CR^6R^7)_p-Y^1$-.

Необязательно, Q^2 и Q^3 вместе с R^5, каждый и независимо могут образовывать 5-7-членное неароматическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями J^{E1}. Понятно, что неароматическое кольцо, образованное с R^5 и Q^2, может включать часть Q^2. Понятно также, что неароматическое кольцо, образованное с R^5 и Q^3, может включать часть Q^3.

Каждый Y^1 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, $-NRC(=NR)NR$-, $-CO_2$-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2$-, $-N(R)SO_2$-, $-SO_2N(R)$-, $-NRSO_2NR$-, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O$-, $-P(O)_2O$- или $-CO_2SO_2$-. В частности, каждый Y^1 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, $-CO_2$-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, $-SO_2$-, $-SO_2NR'$-, $-NRSO_2$-, $-NRSO_2NR'$-, -NRC(O)NRC(O)O- или -C(O)NRC(O)O-. В частности, каждый Y^1 независимо представляет собой связь, -O-, -NR'-, -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -NRC(O)NHC(O)O- или -C(O)NHC(O)O-. В частности, каждый Y^1 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, $-CO_2$-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -NHC(O)-, $-N(CH_3)C(O)$-, -NHC(O)NR'-, $-N(CH_3)C(O)NR'$-, $-NHCO_2$-, $-N(CH_3)CO_2$-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, $-SO_2$-, $-NHSO_2$-, $-N(CH_3)SO_2$-, $-SO_2NH$-, $SO_2N(CH_3)$-, $-NHSO_2NH$-, $-N(CH_3)SO_2NH$-, $-N(CH_3)SO_2N(CH_3)$-, -C(O)NHC(O)O-, $-C(O)N(CH_3)C(O)O$-, -NHC(O)NHC(O)O- или -

$N(CH_3)C(O)NHC(O)O$-. В частности, каждый Y^1 независимо представляет собой связь, -O-, -NR'-, -C(O)NR'-, -NHC(O)-, -$N(CH_3)C(O)$-, -NHC(O)NR'-, -$N(CH_3)C(O)NR'$-, -$NHCO_2$-, -$N(CH_3)CO_2$-, -OC(O)NR'-, -C(O)NHC(O)O- или -NHC(O)NHC(O)O-.

Каждый из J^A и J^B независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -NCO и Q^1-R^5; или, необязательно, два J^A и два J^B, соответственно, вместе с атомом(ами), к которому(ым) они присоединены, независимо образуют 4-8-членное кольцо (например, спирокольцо или конденсированное кольцо), которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1}. В частности, каждый из J^A и J^B независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -NCO и Q^1-R^5; или, необязательно, два J^A и два J^B, соответственно, вместе с атомом(ами), к которому(ым) они присоединены, независимо образуют 5-7-членное кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1}. 5-7-членное кольцо, образованное с J^A или J^B, может быть ароматическим или неароматическим. 5-7-членное кольцо, образованное с J^A или J^B, необязательно может быть конденсировано с кольцом, к которому оно присоединено. В некоторых вариантах осуществления изобретения 5-7-членное кольцо необязательно может быть спирокольцом, образованным двумя геминальными J^A и двумя геминальными J^B, соответственно.

J^C независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -OR^5, -SR^5, -NR'R^5, -C(O)R^5, -CO_2R^5, -OC(O)R^5, -C(O)NR'R^5, -C(O)NRC(O)OR^5, -NRC(O)NRC(O)OR^5, -NRC(O)R^5, -NRC(O)NR'R^5, -$NRCO_2R^5$, -OC(O)NR'R^5, -S(O)R^5, -SO_2R^5- -SO_2NR'R^5, -$NRSO_2R^5$- -$NRSO_2$NR'R^5 и -P(O)$(OR^a)_2$-. В частности, J^C независимо выбран из группы, включающей -OR^5, -SR^5, -NR'R^5, -C(O)R^5, -CO_2R^5, -OC(O)R^5, -C(O)NR'R^5, -C(O)NRC(O)OR^5, -NRC(O)NRC(O)OR^5, -NRC(O)R^5, -NRC(O)NR'R^5, -$NRCO_2R^5$, -OC(O)NR'R^5, -S(O)R^5, -SO_2R^5- -SO_2NR'R^5, -$NRSO_2R^5$- и -$NRSO_2$NR'R^5. В частности, J^C выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -OR^5, -NR'R^5, -C(O)R^5, -CO_2R^5, -OC(O)R^5, -C(O)NR'R^5, -C(O)NRC(O)OR^5, -NRC(O)R^5, -NRC(O)NR'R^5, -$NRCO_2R^5$ и -OC(O)NR'R^5. В частности, J^C выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -OR^5, -NR'R^5, -

$C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)NR'R^5$ и $-NRC(O)R^5$. В частности, J^C выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, $-OR^5$, $-NR'R^5$, $-C(O)NR'R^5$ и $-NRC(O)R^5$. В частности, J^C выбран из группы, состоящей из $-OR^5$, $-NR'R^5$, $-C(O)NR'R^5$ и $-NRC(O)R^5$.

Каждый из J^{C1} и J^{D1} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(=NR)R^c$, $-C(=NR)NR^bR^c$, $-NRC(=NR)NR^bR^c$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$, $-NRSO_2NR^cR^b$, $-P(O)(OR^a)_2$, $-OP(O)(OR^a)_2$-, $-P(O)_2(OR^a)$ и $-CO_2SO_2R^b$, или, необязательно, два J^{C1} и два J^{D1}, соответственно, вместе с атомом(ами), к которому(ым) они присоединены, независимо образуют 4-8-членное кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1}. В частности, каждый из J^{C1} и J^{D1} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$ и $-NRSO_2NR^cR^b$.

Необязательно, два J^{C1} и два J^{D1}, соответственно, вместе с атомами, к которым они присоединены, независимо образуют 5-7-членное кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1} и конденсировано с соответствующим кольцом, к которому они присоединены. Понятно, что выбор значений каждого J^{C1} и J^{D1} должен быть таким, чтобы в результате образовывались стабильные или химически возможные соединения. Например, подходящие значения каждого J^{C1} и J^{D1} на атоме углерода независимо включают галоген, циано, оксо, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$ и $-NRSO_2NR^cR^b$; и подходящие значения J^{D1} на атоме азота включают R^a, $-SO_2R^a$, $-SO_2N(R)R^b$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$ и $-C(O)NR(OR^b)$. Конкретные примеры каждого J^{C1} и J^{D1} на атоме углерода независимо включают галоген, циано, оксо, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NHR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, -

$NHC(O)R^b$, $-C(O)NHR^c$, $-NHC(O)NHR^c$, $-NHC(O)OR^b$ и $-OCONHR^c$, $-N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)NHR^c$, $-N(CH_3)C(O)OR^b$, $-OCON(CH_3)R^c$, $-C(O)NHCO_2R^b$, $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, $-NHC(O)NHC(O)OR^b$, $-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$, $-C(O)NH(OR^b)-$, $C(O)N(CH_3)(OR^b)$, $-NHSO_2R^b$, $-SO_2NHR^b$, $-SO_2N(CH_3)R^b$ и $-N(CH_3)SO_2R^b$. Конкретные примеры каждого J^{D1} на атоме азота независимо включают R^a, $-SO_2R^a$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NHR^c$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-C(O)NHCO_2R^b$, $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, $-C(O)NH(OR^b)-$ и $-C(O)N(CH_3)(OR^b)$. Более конкретные примеры каждого J^{C1} и J^{D1} на атоме углерода независимо включают галоген, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкил, $-O(C_1$-C_4 алкил), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкил), $-N(C_1$-C_4 алкил)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 алкил), $-OC(O)(C_1$-C_4 алкил), $-C(O)O(C_1$-C_4 алкил), C_3-C_6 циклоалкил и $-CO_2H$, где каждая из указанных алкильных групп (например, представленная как C_1-C_4 алкил, $-O(C_1$-C_4 алкил), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкил), $-N(C_1$-C_4 алкил)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 алкил), $-OC(O)(C_1$-C_4 алкил), $-C(O)O(C_1$-C_4 алкил) и C_3-C_6 циклоалкил) необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 алкила), $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси. Более конкретные примеры каждого J^{D1} на атоме азота независимо включают галоген, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкил, $-C(O)(C_1$-C_4 алкил), $-C(O)O(C_1$-C_4 алкил) и C_3-C_6 цикло(алкил), где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 алкила), $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Каждый J^{E1} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, амино, карбокси, амидо, C_1-C_6 алкила, $-O(C_1$-C_6 алкила) и $-C(O)(C_1$-C_6-алкила), где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4

алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси. В частности, каждый J^{E1} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_6 алкила, $-O(C_1-C_6$ алкила), $-C(O)(C_1-C_6$-алкила), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила)$_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ алкила), $-C(O)N(C_1-C_6$ алкила)$_2$, $-C(O)(C_1-C_6$-алкила), $-C(O)O(C_1-C_6$ алкила), $-OC(O)(C_1-C_6$ алкила), $-NHC(O)(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкил)$C(O)(C_1-C_6$ алкила) и $-CO_2H$, где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси. Понятно, что выбор подходящих J^{E1} должен быть таким, чтобы в результате образовывались стабильные или химически возможные соединения. Например, подходящие заместители на атоме углерода независимо включают галоген, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_6 алкил, $-O(C_1-C_6$ алкил), $-C(O)(C_1-C_6$-алкил), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил), $-N(C_1-C_6$ алкил)$_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ алкил), $-C(O)N(C_1-C_6$ алкил)$_2$, $-C(O)(C_1-C_6$-алкил), $-C(O)O(C_1-C_6$ алкил), $-OC(O)(C_1-C_6$ алкил), $-NHC(O)(C_1-C_6$ алкил), $-N(C_1-C_6$ алкил)$C(O)(C_1-C_6$ алкил) и $-CO_2H$, где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси. Например, подходящие заместители на атоме азота независимо включают C_1-C_6 алкил, $-C(O)NH(C_1-C_6$ алкил), $-C(O)N(C_1-C_6$ алкил)$_2$, $-C(O)(C_1-C_6$-алкил) и $-C(O)O(C_1-C_6$ алкил), где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси.

R и R′, каждый независимо, представляют собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно и независимо замещенный одним или

несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси. В частности, R и R', каждый независимо, представляют собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -C(O)O(C_1-C_6 алкила), -OC(O)(C_1-C_6 алкила), $-CO_2H$, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_1-C_6 алкоксиалкокси. В частности, R и R', каждый независимо, представляют собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)$_2$ и -O(C_1-C_6 алкила). В частности, R и R', каждый независимо, представляют собой -H или C_1-C_6 алкил (например, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$).

Необязательно, R', вместе с R^5 и атомом азота, к которому они присоединены, образует 5-7-членное неароматическое гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями J^{D1}. В частности, неароматический гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -O(C_1-C_6 алкила), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(C_1-C_6 алкила), -C(O)N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_6-алкила), -OC(O)(C_1-C_6 алкила), -NHC(O)(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)C(O)(C_1-C_6 алкила) и $-CO_2R^b$; где каждая из указанных алкильных и алкенильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -C(O)(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси. В частности, неароматический гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо

выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -O(C_1-C_4 алкила), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -C(O)(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$ и -CO_2(C_1-C_4 алкила), где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, -CO_2(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Каждый R^* независимо представляет собой: i) -H; ii) C_1-C_6 алкильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_3-C_8 неароматического карбоцикла, 5-6-членного неароматического гетероцикла, фенила, 5-6-членного гетероарила, -O(C_1-C_6 алкила) и -C(O)(C_1-C_6-алкила); где каждая из указанных алкильных групп (например, представленная как -O(C_1-C_6 алкил) и -C(O)(C_1-C_6-алкил)) необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, -CO_2(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси; и где каждый указанный C_3-C_8 неароматический карбоцикл, 5-6-членный неароматический гетероцикл, фенил и 5-6-членный гетероарил независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями J^{E1}; или iii) C_3-C_8 неароматический карбоцикл или 4-8-членный неароматический гетероцикл, каждый из которых независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями J^{E1}. В частности, каждый R^* независимо представляет собой: i) -H; ii) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_4 галогеналкокси, C_1-C_4 аминоалкокси, C_1-C_4 цианоалкокси, C_1-C_4 гидроксиалкокси и C_2-C_4 алкоксиалкокси; или iii) 3-7-членное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями,

независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 галогеналкила, C_1-C_4 цианоалкила, C_2-C_4 алкоксиалкила, C_1-C_4 аминоалкила, C_1-C_4 гидроксиалкила, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_4 галогеналкокси, C_1-C_4 аминоалкокси, C_1-C_4 цианоалкокси, C_1-C_4 гидроксиалкокси и C_2-C_4 алкоксиалкокси. В частности, каждый R^* представляет собой i) -H, ii) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси; или iii) 3-7-членное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила), C_1-C_4 алкокси и C_1-C_6 алкила, где каждый алкил, необязательно и независимо замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Каждый R^a независимо представляет собой: i) C_1-C_6 алифатическую группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, амино, карбокси, амидо, $-O(C_1$-C_6 алкила), $-C(O)(C_1$-C_6-алкила), C_3-C_8 неароматического карбоцикла, 4-8-членного неароматического гетероцикла, 5-10-членной гетероарильной группы и 6-10-членной карбоциклической арильной группы; где каждая из указанных алкильных групп в заместителях C_1-C_6 алифатической группы, представленных R^a, необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси; и где каждая

из указанных карбоциклической, гетероциклической, гетероарильной и карбоциклической арильной групп в заместителях C_1-C_6 алифатической группы, представленная R^a, необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями J^{E1}; ii) C_3-C_8 неароматический карбоцикл или 4-8-членный неароматический гетероцикл, каждый из которых необязательно и независимо замещен одним или несколькими заместителями J^{E1}; iii) 5-10-членную гетероарильную или 6-10-членную карбоциклическую арильную группу, каждая из которых необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями J^{E1}.

Альтернативно, каждый R^a независимо представляет собой: i) C_1-C_6 алифатическую группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила)$_2$, $-C(O)O(C_1$-C_6-алкила), $-OC(O)(C_1$-C_6-алкила), $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 алкила), $-C(O)N(C_1$-C_6 алкила)$_2$, $-NHC(O)(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила)$C(O)(C_1$-C_6 алкила), $-O(C_1$-C_6 алкила), $-C(O)(C_1$-C_6-алкила), C_3-C_8 неароматического карбоцикла, 6-10-членного карбоциклического арила, 4-8-членного неароматического гетероцикла и 5-10-членного гетероарила; где каждая из указанных алкильных групп в заместителях C_1-C_6 алифатической группы, представленных R^a, необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси; и где каждая из указанных карбоциклической, фенильной, неароматической гетероциклической и гетероарильной групп в заместителях C_1-C_6 алифатической группы, представленных R^a, необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_6 алкила, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила)$_2$, $-C(O)O(C_1$-C_6-алкила), $-OC(O)(C_1$-C_6-алкила), $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 алкила), $-C(O)N(C_1$-C_6 алкила)$_2$, $-NHC(O)(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила)$C(O)(C_1$-C_6 алкила), $-O(C_1$-C_6 алкила) и $-C(O)(C_1$-C_6-

алкила), где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси; ii) C_3-C_8 неароматическую карбоциклическую группу или 4-8-членную неароматическую гетероциклическую группу, каждая из которых необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_6 алкила, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила)$_2$, $-C(O)O(C_1-C_6$-алкила), $-OC(O)(C_1-C_6$-алкила), $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ алкила), $-C(O)N(C_1-C_6$ алкила)$_2$, $-NHC(O)(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила)$C(O)(C_1-C_6$ алкила), $-O(C_1-C_6$ алкила) и $-C(O)(C_1-C_6$-алкила), где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси; или iii) 5-10-членную гетероарильную группу или 6-10-членную карбоциклическую арильную группу, каждая из которых необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_6 алкила, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила)$_2$, $-C(O)O(C_1-C_6$-алкила), $-OC(O)(C_1-C_6$-алкила), $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ алкила), $-C(O)N(C_1-C_6$ алкила)$_2$, $-NHC(O)(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила)$C(O)(C_1-C_6$ алкила), $-O(C_1-C_6$ алкила) и $-C(O)(C_1-C_6$-алкила), где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси.

В частности, R^a независимо представляет собой: i) C_1-C_6 алифатическую группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы,

состоящей из галогена; циано; гидрокси; оксо; $-NH_2$; $-NH(C_1-C_6$ алкила); $-N(C_1-C_6$ алкила$)_2$; $-C(O)O(C_1-C_6$-алкила); $-OC(O)(C_1-C_6$-алкила); $-CO_2H$; $-O(C_1-C_6$ алкила); $-C(O)(C_1-C_6$-алкила); и C_3-C_7 неароматическую карбоциклическую группу, фенильную группу, 4-7-членную неароматическую гетероциклическую группу или 5-6-членную гетероарильную группу, каждая из которых необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_6 алкила, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила$)_2$, $-C(O)O(C_1-C_6$-алкила), $-OC(O)(C_1-C_6$-алкила), $-CO_2H$, $-O(C_1-C_6$ алкила) и $-C(O)(C_1-C_6$-алкила); ii) C_3-C_7 неароматическую карбоциклическую группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_6 алкила, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила$)_2$, $-C(O)O(C_1-C_6$-алкила), $-OC(O)(C_1-C_6$-алкила), $-CO_2H$, $-O(C_1-C_6$ алкила) и $-C(O)(C_1-C_6$-алкила); iii) 4-7-членную неароматическую гетероциклическую группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_6 алкила, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила$)_2$, $-C(O)O(C_1-C_6$-алкила), $-OC(O)(C_1-C_6$-алкила), $-CO_2H$, $-O(C_1-C_6$ алкила) и $-C(O)(C_1-C_6$-алкила); iv) 5-6-членную гетероарильную группу или фенильную группу, каждая из которых необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_6 алкила, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила$)_2$, $-C(O)O(C_1-C_6$-алкила), $-OC(O)(C_1-C_6$-алкила), $-CO_2H$, $-O(C_1-C_6$ алкила) и $-C(O)(C_1-C_6$-алкила). Каждая из алкильных групп, относящаяся к значениям R^a, включая ее заместители, независимо и необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси.

В частности, необязательно замещенная C_1-C_6 алифатическая группа, представленная R^a, является необязательно замещенной C_1-

C_6 алкильной группой.

R^b и R^c, каждый независимо, представляют собой R^a или -H; или, необязательно, R^b и R^c, вместе с атомом(ами) азота, к которому(ым) они присоединены (например, представленной $-NR^bR^c$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, или $-OCONR^bR^c$), каждый независимо, образуют неароматическое, 5-7-членное, гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1}. Подходящие конкретные заместители для гетероциклического кольца, образованного с R^b и R^c, независимо включают галоген, циано, гидрокси, оксо, амино, карбокси, амидо, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 цианоалкил, C_2-C_6-алкоксиалкил, C_1-C_6 аминоалкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси, C_2-C_6 алкоксиалкокси и -$C(O)(C_1$-C_6-алкил). Конкретные подходящие заместители для гетероциклического кольца, образованного с R^b и R^c, независимо включают галоген, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкил), -N(C_1-C_4 алкил)$_2$, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 гидроксиалкил, C_2-C_4 алкоксиалкил, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_4 галогеналкокси, C_1-C_4 гидроксиалкокси, C_2-C_4 алкоксиалкокси, -CO_2(C_1-C_4 алкил), -OC(O)(C_1-C_4 алкил) и $-CO_2H$.

Понятно, что выбор подходящих заместителей для гетероциклического кольца, образованного с R^b и R^c, должен быть таким, чтобы в результате образовывались стабильные или химически возможные соединения. Например, подходящие заместители на атоме углерода независимо включают галоген, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 алкил), -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_2-C_6 алкоксиалкил, C_1-C_6 аминоалкил, C_1-C_6 цианоалкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6-аминоалкокси, C_1-C_6-цианоалкокси, C_1-C_6-гидроксиалкокси, C_2-C_6-алкоксиалкокси, -$C(O)(C_1$-C_6-алкил), -$C(O)O(C_1$-C_6-алкил), -OC(O)(C_1-C_6-алкил), $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(C_1-C_6 алкил), -C(O)N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -NHC(O)(C_1-C_6 алкил) и -N(C_1-C_6 алкил)C(O)(C_1-C_6 алкил). В другом примере подходящие заместители на атоме углерода независимо включают галоген, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкил), -N(C_1-C_4 алкил)$_2$,

C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 гидроксиалкил, C_2-C_4 алкоксиалкил, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_4 галогеналкокси, C_2-C_4 гидроксиалкокси, C_2-C_4 алкоксиалкокси, -CO(C_1-C_4 алкил), -CO_2(C_1-C_4 алкил) и -CO_2H. Например, подходящие заместители на атоме азота независимо включают C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_2-C_6 алкоксиалкил, C_1-C_6 аминоалкил, C_1-C_6 цианоалкил, -C(O)(C_1-C_6-алкил), -C(O)O(C_1-C_6-алкил), -OC(O)(C_1-C_6-алкил), -CO_2H, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_6 алкил) и -C(O)N(C_1-C_6 алкил)$_2$. В другом примере подходящие заместители на атоме азота независимо включают C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 гидроксиалкил, C_2-C_4 алкоксиалкил, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_4 галогеналкокси, C_2-C_4 гидроксиалкокси, -CO(C_1-C_4 алкил), -CO_2(C_1-C_4 алкил) и -CO_2H.

Каждый R^d независимо представляет собой -H, C_1-C_6 алкил или -C(O)(C_1-C_6 алкил), где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, -NH_2, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси. В частности, каждый R^d независимо представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, выбранными из галогена, циано, гидрокси, оксо, -NH_2, -NH(C_1-C_4 алкил), -N(C_1-C_4 алкил)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкил), -CO(C_1-C_4 алкил), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 алкил) и C_1-C_4 алкокси.

p независимо равен 1, 2, 3 или 4. В частности, p независимо равен 1 или 2.

k, n и m, каждый независимо, равны 0, 1 или 2. Альтернативно, когда кольца **A** и **B** являются 3-6-членными, n и m, каждый независимо, равны 0 или 1, и k независимо представляет собой 0, 1 или 2; и когда кольца **A** и **B** являются 7-8-членными, n и m, каждый независимо, равны 0, 1 или 2, и k независимо представляет собой 0, 1 или 2.

x и y, каждый независимо, равны 0, 1 или 2.

z равен 1 или 2.

Второй вариант значений переменных структурных формул **(I)**

и **(IA)** является следующим:

R^2 представляет собой -H или $-CH_3$.

R^3 представляет собой -H, -Cl, -F, -Br, -CN, $-CF_3$, $-O(C_1-C_4$ алкил), -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкил) или $-N(C_1-C_4$ алкил)$_2$.

Значения остальных переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**, включая особые значения переменных и оговоренные условия, являются для каждой и независимо такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Третий вариант значений переменных структурных формул **(I)** и **(IA)** является следующим:

R^2 представляет собой -H или $-CH_3$.

R^4 представляет собой i) необязательно замещенное C_3-C_{10} карбоциклическое кольцо; ii) C_1-C_6 алифатическую группу (например, C_1-C_6 алкильную или C_2-C_6 алкенильную группу), которая замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, включающей J^C, необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл и необязательно замещенный 4-10-членный неароматический гетероцикл; или iii) необязательно замещенный 4-10-членный неароматический гетероцикл.

Значения остальных переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**, включая особые значения переменных и оговоренные условия, являются для каждой и независимо такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Четвертый вариант значений переменных структурных формул **(I)** и **(IA)** является следующим:

R^2 представляет собой -H или $-CH_3$.

R^3 представляет собой -H, -Cl, -F, -Br, -CN, $-CF_3$, $-O(C_1-C_4$ алкил), -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкил) или $-N(C_1-C_4$ алкил)$_2$.

R^4 выбран из формул **A-D**, представленных выше.

Остальные переменные структурных формул **(I)** и **(IA)**, включая особые значения, являются, каждая и независимо, такими, как описанно выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Пятый вариант значений переменных структурных формул **(I)** и **(IA)** является следующим:

R^2 представляет собой -H или $-CH_3$.

R^3 представляет собой -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-NH_2$, -NHMe или $-NMe_2$.

R^4 представляет собой i) необязательно замещенное C_3-C_{10} карбоциклическое кольцо; ii) C_1-C_6 алифатическую группу (например, C_1-C_6 алкильную или C_2-C_6 алкенильную группу), которая замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, включающей J^C, необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл и необязательно замещенный 4-10-членный неароматический гетероцикл; или iii) необязательно замещенный 4-10-членный неароматический гетероцикл.

Значения остальных переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**, включая особые значения переменных и оговоренные условия, являются для каждой и независимо такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Шестой вариант значений переменных структурных формул **(I)** и **(IA)** является следующим:

R^2 представляет собой -H или $-CH_3$.

R^3 представляет собой -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$ или $-N(CH_3)_2$.

R^4 выбран из формул **A-D**, указанных выше.

Значения остальных переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**, включая конкретные значения переменных, являются, каждое и независимо, такими, как каждое и независимое, описанные выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Седьмой вариант значений переменных структурных формул **(I)** и **(IA)** является следующим:

R^2 представляет собой -H или $-CH_3$.

R^3 представляет собой -H, -F или -Cl.

R^4 представляет собой i) необязательно замещенное C_3-C_{10} карбоциклическое кольцо; ii) C_1-C_6 алифатическую группу (например, C_1-C_6 алкильную или C_2-C_6 алкенильную группу), которая замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, включающей J^C, необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл и необязательно

замещенный 4-10-членный неароматический гетероцикл; или iii) необязательно замещенный 4-10-членный неароматический гетероцикл.

Значения остальных переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**, включая особые значения переменных и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как каждое и независимо описанное выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Восьмой вариант значений переменных структурной формулы **(I)** является следующим:

R^2 представляет собой -H или $-CH_3$.

R^3 представляет собой -H, -F или -Cl.

R^4 выбран из формул **A-D**, указанных выше.

Значения остальных переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**, включая особые значения переменных и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как каждое и независимо описанное выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Девятый вариант значений переменных структурных формул **(I)** и **(IA)** является следующим:

R^2 представляет собой -H.

R^3 представляет собой -H или -Cl.

R^4 представляет собой i) необязательно замещенное C_3-C_{10} карбоциклическое кольцо; ii) C_1-C_6 алифатическую группу (например, C_1-C_6 алкильную или C_2-C_6 алкенильную группу), которая замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, включающей J^C, необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл и необязательно замещенный 4-10-членный неароматический гетероцикл; или iii) необязательно замещенный 4-10-членный неароматический гетероцикл.

Значения остальных переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**, включая особые значения переменных и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как каждое и независимо описанное выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Десятый вариант значений переменных структурных формул **(I)** и **(IA)** является следующим:

R^2 представляет собой -H.

R^3 представляет собой -H или -Cl.

R^4 выбран из формул **A-D**, указанных выше.

Значения остальных переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**, включая особые значения переменных и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как каждое и независимо описанное выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Одиннадцатый вариант значений переменных структурных формул **(I)** и **(IA)** является следующим:

Каждый из R^2, R^3 и R^4 независимо имеет значения, описанные в первой, второй, третьей, четвертой, пятой, шестой, седьмой, восьмой, девятой или десятой группе переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Z^1 представляет собой -H, C_1-C_6 алкил, -O(C_1-C_6 алкил), -F, -Cl, -CN, -CO_2H, -CO_2(C_1-C_6 алкил), -$CONH_2$, -CONH(C_1-C_6 алкил) или -CON(C_1-C_6 алкил)$_2$; и Z^2 представляет собой -H, C_1-C_6 алкил, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкил) или -N(C_1-C_6 алкил)$_2$; где каждая из указанных алкильных групп (например, представленная как C_1-C_6 алкил, -O(C_1-C_6 алкил), -CO_2(C_1-C_6 алкил), -NH(C_1-C_6 алкил) и -N(C_1-C_6 алкил)$_2$) необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, -NH_2, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Значения остальных переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**, включая особые значения переменных и оговоренные условия, являются для каждой и независимо такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Двенадцатый вариант значений переменных структурных формул **(I)** и **(IA)** является следующим:

Каждый из R^2, R^3 и R^4 независимо имеет значения, описанные в первой, второй, третьей, четвертой, пятой, шестой, седьмой, восьмой, девятой или десятой группе переменных структурных

формул **(I)** и **(IA)**.

Z^1 представляет собой -H, -F, -Cl, C_1-C_4 галогеналкил (например, $-CF_3$), C_1-C_4 алкил, -O(C_1-C_4 алкил) или -CN.

Z^2 представляет собой -H, C_1-C_6 алкил, -O(C_1-C_6 алкил), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 алкил) или -N(C_1-C_6 алкил)$_2$; где каждая из указанных алкильных групп (например, представленная как C_1-C_6 алкил, -O(C_1-C_6 алкил), -NH(C_1-C_6 алкил) и -N(C_1-C_6 алкил)$_2$) необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Значения остальных переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**, включая особые значения переменных и оговоренные условия, являются для каждой и независимо такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Тринадцатый вариант значений переменных структурных формул **(I)** и **(IA)** является следующим:

Каждый из R^2, R^3 и R^4 независимо имеет значения, описанные для первой группы, второй группы, третьей группы, четвертой группы, пятой группы, шестой группы, седьмой группы, восьмой группы, девятой группы или десятой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Z^1 представляет собой -H, -F, -Cl, C_1-C_4 галогеналкил (например, $-CF_3$), C_1-C_4 алкил, -O(C_1-C_4 алкил) или -CN.

Z^2 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Значения остальных переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**, включая особые значения переменных и оговоренные условия, являются для каждой и независимо такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Четырнадцатый вариант значений переменных структурных

формул **(I)** и **(IA)** является следующим:

Каждый из R^2, R^3 и R^4 независимо имеет значения, описанные для первой, второй, третьей, четвертой, пятой, шестой, седьмой, восьмой, девятой или десятой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Z^1 представляет собой -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-CH_3$ или -CN.

Z^2 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Значения остальных переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**, включая особые значения переменных и оговоренные условия, являются для каждой и независимо такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

В пятнадцатой группе переменных структурных формул **(I)** и **(IA)** значения переменных, за исключением R^*, R и R', структурных формул **(I)** и **(IA)**, включая конкретные значения и определенные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой, второй, третьей, четвертой, пятой, шестой, седьмой, восьмой, девятой, десятой, одиннадцатой, двенадцатой, тринадцатой или четырнадцатой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**; и, когда это приемлемо:

каждый R^* независимо представляет собой: i) -H; ii) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси; или iii) 3-7-членное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила), C_1-C_4 алкокси и C_1-C_6 алкила, где каждый алкил необязательно и независимо замещен одним или

несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси; и

R и R′, каждый независимо, представляют собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила$)_2$ и $-O(C_1-C_6$ алкила); или, необязательно, R′ вместе с R^5 и атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членное неароматическое гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями J^{D1}.

Шестнадцатый вариант значений переменных структурных формул **(I)** и **(IA)** является следующим:

каждый из J^A и J^B независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо и Q^1-R^5; или, необязательно, два J^A и два J^B, соответственно, вместе с атомом(ами), к которому(ым) они присоединены, независимо образуют 5-7-членное кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1} и конденсировано с кольцом, к которому они присоединены.

Q^1 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR′-, -C(O)-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR′-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR′-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR′-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2-$, или $-NRSO_2NR'-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

Каждый из J^{C1} и J^{D1} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$ и $-NRSO_2NR^cR^b$, или, необязательно, два J^{C1} и два J^{D1}, соответственно, вместе с атомами, к которым они присоединены, независимо образуют 5-7-членное кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1} и конденсировано с соответствующим кольцом, к которому они присоединены.

Значения остальных переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**, включая особые значения переменных и оговоренные условия,

являются для каждой и независимо такими, как описано выше для первой, второй, третьей, четвертой, пятой, шестой, седьмой, восьмой, девятой, десятой, одиннадцатой, двенадцатой, тринадцатой или четырнадцатой групп переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Семнадцатый вариант значений переменных структурных формул **(I)** и **(IA)** является следующим:

R^1 представляет собой -H.

R^2 представляет собой -H, $-CH_3$, $-CH_2OH$ или $-NH_2$. Альтернативно, R^2 представляет собой -H или $-CH_2OH$.

R^3 представляет собой -H, -F, -Cl, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил. Альтернативно, R^3 представляет собой -H, -F или -Cl.

Z^1 представляет собой -H, -F или -Cl.

Z^2 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси и -O(C_1-C_4 алкила).

Z^3 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси и -O(C_1-C_4 алкила).

Остальные переменные являются такими, как описано выше для любой группы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**, как приемлемо.

Восемнадцатый вариант значений переменных структурных формул **(I)** и **(IA)** является следующим:

R^1 представляет собой -H.

R^2 представляет собой -H или $-CH_2OH$.

R^3 представляет собой -H, -F или -Cl. Альтернативно, R^3 представляет собой -F или -Cl.

Z^1 представляет собой -H, -F или -Cl.

Z^2 и Z^3 представляют собой -H.

Остальные переменные являются, каждая и независимо, такими, как описано выше для любой группы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Девятнадцатый вариант значений переменных структурных формул **(I)** и **(IA)** является следующим:

R^5 представляет собой: i) -H; ii) необязательно замещенную C_1-C_6 алкильную группу; iii) необязательно замещенный C_3-C_7 неароматический карбоцикл; iv) необязательно замещенный 4-7-членный неароматический гетероцикл; v) необязательно замещенную фенильную группу; vi) необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо; или, необязательно, вместе с R и атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный необязательно замещенный неароматический гетероцикл; и

указанная алкильная группа, представленная R^5, необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила), C_1-C_4 алкокси, $-NRCO(C_1-C_4$ алкила), $-CONR(C_1-C_4$ алкила), $-NRCO_2(C_1-C_4$ алкила), C_3-C_7 неароматического карбоцикла, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями J^{E1}, 4-7-членного неароматического гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями J^{E1}; и фенила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями J^{E1}; и

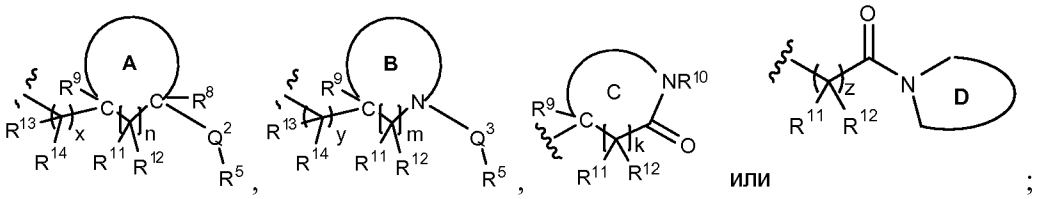
где каждый из указанных карбоцикла, гетероцикла, фенила и гетероарила, представленных R^5, независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-O(C_1-C_4$ алкила), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила)$_2$, $-C(O)(C_1-C_4$ алкила), $-OC(O)(C_1-C_4$ алкила), $-C(O)O(C_1-C_4$ алкила) и $-CO_2H$, где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси.

R^1, R^2, R^3, Z^1, Z^2 и Z^3, каждый независимо, имеют значения, такие как описано для семнадцатой или восемнадцатой групп

переменных выше.

Остальные переменные являются, каждая и независимо, такими, как описано выше для любой группы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

В некоторых вариантах осуществления изобретения переменные структурных формул **(IA)** и **(I)** являются, каждая и независимо, описанными выше для любой группы переменных, при условии, что: R^4 представляет собой:



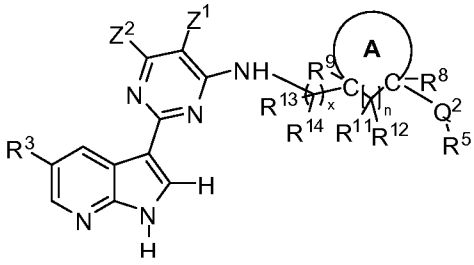
;

n и m, каждый независимо, равны 0 или 1, когда кольца **A** и **B** являются 3-6-членными; или n и m, каждый независимо, равны 0, 1 или 2, когда кольца **A** и **B** являются 7-10-членными; и

при условии, что, если Y^1 представляет собой связь, тогда R^5 не является ни -H, ни C_1-C_6 алифатической группой; и

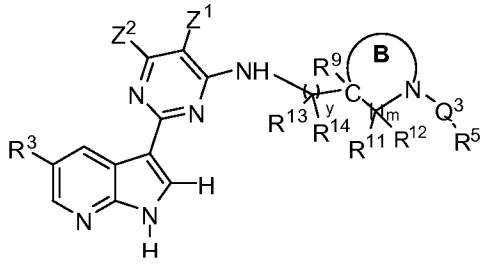
при условии, что, если каждый Q^2 и Q^3 независимо представляют собой связь, тогда R^5 не является ни -H, ни C_1-C_6 алифатической группой.

В другом варианте осуществления изобретения, настоящее изобретение касается применения соединений, представленных любой иэ структурных формул **II**, **III**, **IV** и **V**, указанных ниже, или их фармацевтически приемлемых солей, по любому из назначений, описанных выше:

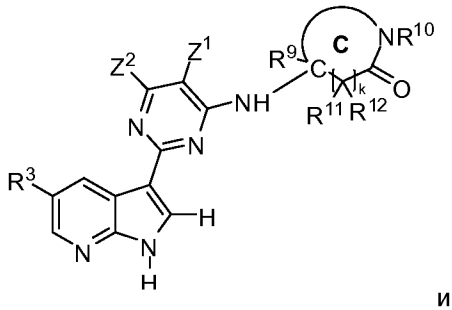


;

(II)

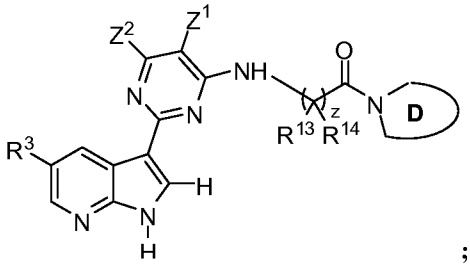


(III)



и

(IV)



;

(V).

Первая группа переменных структурных формул **II-V** является следующей:

Z^1 представляет собой -H, -F, -Cl, C_1-C_4 галогеналкил (например, $-CF_3$), C_1-C_4 алкил, -O(C_1-C_4 алкил) или -CN.

Z^2 представляет собой -H, C_1-C_6 алкил, -O(C_1-C_6 алкил), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 алкил) или -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

R^3 представляет собой -H, -Cl, -F, -Br, -CN, $-CF_3$, -O(C_1-C_4 алкил), -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкил) или -N(C_1-C_4 алкил)$_2$. В частности, R^3 представляет собой -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$ или $-N(CH_3)_2$. В частности, R^3 представляет собой -H, -Cl или -F. В частности, R^3 представляет собой -Cl.

Каждый R и R’ независимо представляют собой -H или C_1-C_6 алкил.

Определения колец **A-D** формул **II-V**, включая конкретные переменные, являются, каждая и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**, где каждое из колец **A-D** независимо представляет собой

необязательно замещенное 4-7-членное кольцо.

Значения остальных переменных структурных формул **II-V**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Вторая группа переменных структурных формул **II**, **III**, **IV** и **V** является следующей:

Z^1 представляет собой -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-CH_3$ или -CN.

Z^2 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Значения остальных переменных структурных формул **II-V**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **II-V**.

Третья группа переменных структурных формул **II**, **III**, **IV** и **V** является следующей:

Z^1 представляет собой -H, -F или -CN.

Z^2 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Значения остальных переменных структурных формул **II-V**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **II-V**.

Четвертая группа переменных структурных формул **II**, **III**, **IV** и **V** является следующей:

Z^1 представляет собой -H, -F или -CN.

Z^2 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо

выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси.

R^3 представляет собой -H, -Cl или -F.

Значения остальных переменных структурных формул **II-V**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **II-V**.

Пятая группа переменных структурных формул **II**, **III**, **IV** и **V** является следующей:

Z^1 представляет собой -H, -F или -CN.

Z^2 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси.

R^3 представляет собой -H, -Cl, -F, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$ или $-N(CH_3)_2$.

R^6 и R^7, каждый независимо, представляют собой -H или $-CH_3$, или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

Каждый R^8 независимо представляет собой -H, галоген, циано, гидрокси, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 гидроксиалкил, C_2-C_4 алкоксиалкил, $-O(C_1-C_4$ алкил), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкил) или $-N(C_1-C_4$ алкил$)_2$.

Каждый R^9 независимо представляет собой -H или $-CH_3$.

R^{11} и R^{12}, каждый независимо, представляют собой -H или $-CH_3$.

R^{13} и R^{14}, каждый независимо, представляют собой -H или $-CH_3$, или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

Значения остальных переменных структурных формул **II-V**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы

переменных структурных формул **II-V**.

Шестая группа переменных структурных формул **II**, **III**, **IV** и **V** является следующей:

Z^1 представляет собой -H, -F или -CN.

Z^2 представляет собой -H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

R^3 представляет собой -H, -Cl или -F.

R^6 и R^7, каждый независимо, представляют собой -H или $-CH_3$ или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

Каждый R^8 независимо представляет собой -H, галоген, циано, гидрокси, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 гидроксиалкил, C_2-C_4 алкоксиалкил, -O(C_1-C_4 алкил), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкил) или -N(C_1-C_4 алкил)$_2$.

Каждый R^9 независимо представляет собой -H или $-CH_3$.

R^{11} и R^{12}, каждый независимо, представляют собой -H или $-CH_3$.

R^{13} и R^{14}, каждый независимо, представляют собой -H или $-CH_3$, или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

Значения остальных переменных структурных формул **II-V**, включая конкретные значения, и при условии, что каждая и независимо описана выше для первой группы переменных структурных формул **II-V**.

В седьмой группе переменных структурных формул **II-V**, значения для переменных, за исключением R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13} и R^{14}, структурных формул **II-V**, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой, второй, третьей или четвертой группы переменных структурных формул **II-V**; и

R^6 и R^7, каждый независимо, представляют собой -H или -C_1-C_4 алкил, или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, они образуют циклопропановое кольцо.

Каждый R^8 независимо представляет собой -H, галоген, циано, гидрокси, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 гидроксиалкил, C_2-C_4 алкоксиалкил, -O(C_1-C_4 алкил), $-NH_2$, -NH(C_1-

C_4 алкил) или $-N(C_1-C_4$ алкил$)_2$.

Каждый R^9 независимо представляет собой -H или $-C_1-C_4$ алкил.

R^{11} и R^{12}, каждый независимо, представляют собой -H или $-C_1-C_4$ алкил.

R^{13} и R^{14}, каждый независимо, представляют собой -H или $-C_1-C_4$ алкил или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, они образуют циклопропановое кольцо.

В восьмой группе переменных структурных формул **II-V**, значения переменных структурных формул **II-V**, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **II-V**.

Имеется условие, что, когда Q^2-R^5 представляет собой $-OR^5$ или $-NR'R^5$, кольцо **A** дополнительно замещено одним или несколькими заместителями J^A, отличными от -H.

Имеется условие, что если Q^3 представляет собой -C(O)-, тогда R^5 представляет собой замещенную C_1-C_6 алифатическую группу (например, C_1-C_6 алкильную группу или C_2-C_6 алкенильную группу); необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл; необязательно замещенную 6-10-членную карбоциклическую арильную группу; необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл; или необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу. В одном варианте осуществления изобретения C_1-C_6 алифатическая группа является замещенной одним или несколькими заместителями J^{C1}, где J^{C1} независимо выбран из необязательно замещенного C_3-C_8 неароматического карбоцикла; необязательно замещенной 6-10-членной карбоциклической арильной группы; необязательно замещенного 4-8-членного неароматического гетероцикла; необязательно замещенной 5-10-членной гетероарильной группы; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$ и $-NRSO_2NR^cR^b$; или, необязательно, два J^{C1} и два J^{D1}, соответственно, вместе с атомами, к которым они присоединены, независимо образуют 5-7-членное кольцо, которое необязательно

замещено одним или несколькими заместителями J^{E1} и конденсировано с соответствующим кольцом, к которому они присоединены.

В девятой группе переменных структурных формул **II-V**, значения переменных структурных формул **II-V**, включая конкретные значения и оговоренные условия, каждое и независимо является таким, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Десятая группа переменных структурных формул **II-V** является следующей:

каждый из J^A и J^B независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, и Q^1-R^5; или, необязательно, два J^A и два J^B, соответственно, вместе с атомом(ами), к которому(ым) они присоединены, независимо образуют 5-7-членное кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1} и конденсировано с кольцом, к которому они присоединены.

Q^1 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

Q^2 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

Q^3 независимо представляет собой связь, -C(O)-, $-CO_2-$, -C(O)NR-, $-SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, -C(O)NRC(O)O- или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

R^5 представляет собой i) -H; ii) C_1-C_6 алифатическую группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями J^{C1}; iii) C_3-C_8 неароматическую карбоциклическую или 6-10-членную карбоциклическую арильную группу, где каждая необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями J^{C1}; или iv) 4-8-членную неароматическую гетероциклическую или 5-10-членную гетероарильную группу, где каждая необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями J^{D1}.

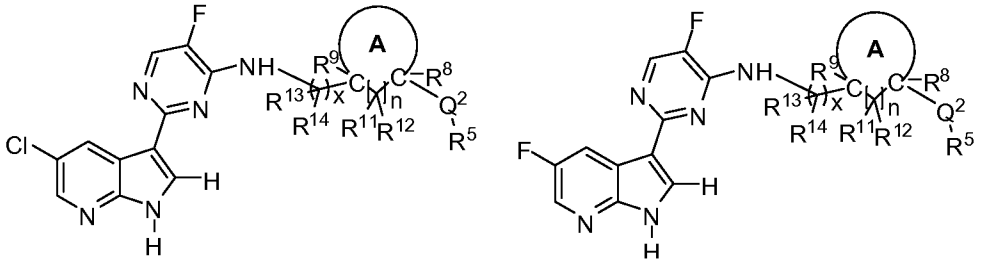
Каждый из J^{C1} и J^{D1} независимо выбран из группы, состоящей

из галогена, циано, оксо, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$ и $-NRSO_2NR^cR^b$, или, необязательно, два J^{C1} и два J^{D1}, соответственно, вместе с атомами, к которым они присоединены, независимо образуют 5-7-членное кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1} и конденсировано с соответствующим кольцом, к которому они присоединены.

Кольцо **A** представляет собой C_3-C_8 неароматический карбоцикл, необязательно и независимо далее замещенный одним или несколькими заместителями J^A.

Значения остальных переменных структурных формул **II-V**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой, второй, третьей, четвертой, пятой, шестой, седьмой, восьмой или девятой группы переменных структурных формул **II-V**.

В другом варианте осуществления изобретения настоящее изобретение касается применения соединений, представленных структурной формулой, приведенной ниже, **XI(A)** или **XI(B)**, или их фармацевтически приемлемых солей по любому из назначений, описанных выше.



XI(A) или **XI(B)**

Первая группа переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)** является следующей:

кольцо **A** представляет собой 5-7-членное неароматическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное еще одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила)$_2$, $-O(C_1$-C_6

алкила), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ алкила), $-C(O)N(C_1-C_6$ алкила)$_2$, $-C(O)(C_1-C_6$-алкила), $-OC(O)(C_1-C_6$ алкила), $-NHC(O)(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила)$C(O)(C_1-C_6$ алкила) и $-CO_2R^b$; где каждая из указанных алкильных и алкенильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси. В частности, кольцо **A** представляет собой 5-7-членное неароматическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное еще одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-O(C_1-C_4$ алкила), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила)$_2$, $-C(O)(C_1-C_4$ алкила), $-OC(O)(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, и $-CO_2(C_1-C_4$ алкила), где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси. В частности, кольцо **A** представляет собой 5-7-членное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное еще одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_2$ алкила), $-NH(C_1-C_2$ алкила)$_2$, C_1-C_2 алкила, C_1-C_2 галогеналкила, C_1-C_2 гидроксиалкила, C_2-C_4 алкоксиалкила, C_1-C_2 алкокси, C_1-C_2 гидроксиалкокси, C_1-C_2 галогеналкокси, C_2-C_4 алкоксиалкокси, $-CO_2H$ и $-CO_2(C_1-C_4$ алкила).

R^6 и R^7, каждый независимо, представляют собой $-H$ или $-CH_3$, или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

Каждый R^8 независимо представляет собой $-H$, галоген, циано, гидрокси, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 гидроксиалкил, C_2-C_4 алкоксиалкил, $-O(C_1-C_4$ алкил), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкил) или $-N(C_1-C_4$ алкил)$_2$.

Каждый R^9 независимо представляет собой $-H$ или $-CH_3$.

R^{11} и R^{12}, каждый независимо, представляют собой -H или -CH_3.

R^{13} и R^{14}, каждый независимо, представляют собой -H или -CH_3, или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

Каждый R и R′ независимо представляют собой -H или C_1-C_6 алкил.

Значения остальных переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Вторая группа переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)** является следующей:

значения кольца **A**, R, R′, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13} и R^{14}, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**.

Переменная x равна 0 или 1, и переменная n равна 0 или 1.

Значения остальных переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Третья группа переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)** является следующей:

значения кольца **A**, R, R′, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x и n, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для второй группы переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**.

Q^2 представляет собой -O-, -NR′-, -CO-, -CO_2-, -C(O)NR′-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -$NRCO_2$-, -OCONR′-, -$NRSO_□$-, -SO_2NR'- или -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-. В частности, Q^2 представляет собой -O-, -NH-, -N(CH_3)-, -C(O)-, -CO_2-, -C(O)NH-, -C(O)N(CH_3)-, -NHC(O)-, -N(CH_3)C(O)-, -NHC(O)NR′-, -N(CH_3)C(O)NR′-, -$NHCO_2$-, -N(CH_3)CO_2-, -OC(O)NR′-, -$NHSO_2$-, -N(CH_3)SO_2-, -SO_2NH-, -SO_2N(CH_3)- или -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-.

Значения остальных переменных структурных формул **XI(A)** и

XI(B), включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Четвертая группа переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)** является следующей:

значения кольца **A**, Q^2, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x и n, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для третьей группы переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**.

R^5 независимо представляет собой i) -H; ii) C_1-C_6-алифатическую группу (например, C_1-C_6-алкильную или C_2-C_6-алкенильную группу), необязательно замещенную одним или несколькими заместителями J^{C1}; iii) C_3-C_8 неароматический карбоцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{C1}; iv) фенильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями J^{C1}; v) 4-8-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{D1} или vi) 5-6-членное гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями J^{D1}.

Каждый из J^{C1} и J^{D1} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$-, $-SO_2R^a$, $-NHR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-C(O)NHR^c$, $-NHC(O)NHR^c$, $-NHC(O)OR^b$, $-OCONHR^c$, $-NHC(O)NHC(O)OR^b$, $-N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)NHR^c$, $-N(CH_3)C(O)OR^b$, $-OCON(CH_3)R^c$, $-C(O)NHCO_2R^b$, $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, $-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$, $-NHSO_2R^b$, $-SO_2NHR^b$, $-SO_2N(CH_3)R^b$ и $-N(CH_3)SO_2R^b$.

Значения остальных переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Пятая группа переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)** является следующей:

значения Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x и n, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для четвертой группы переменных

структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**.

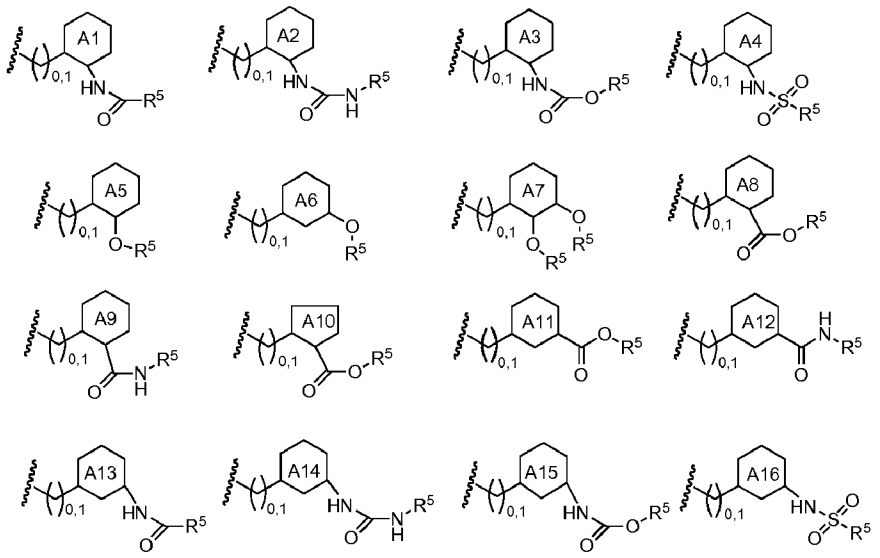
Кольцо **A** необязательно дополнительно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -O(C_1-C_4 алкила), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$ и -CO_2(C_1-C_4 алкила), где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, -CO_2(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

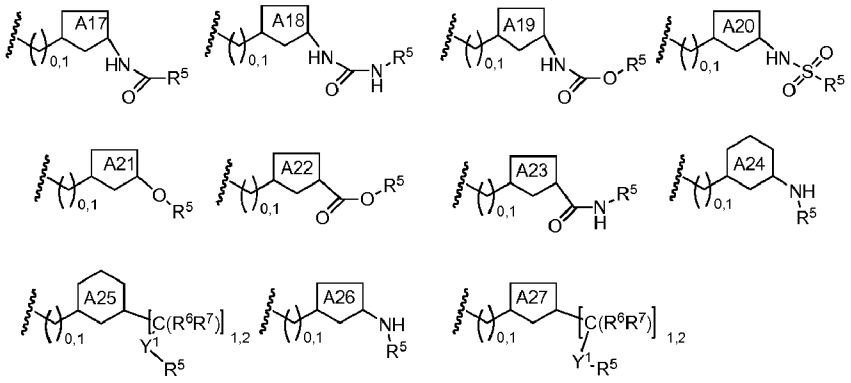
Значения остальных переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Шестая группа переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)** является следующей:

значения Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x и n, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для пятой группы переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**.

Группа -[(C)$_{0-1}R^{13}R^{14}$]-кольцоA-Q^2-R^5 независимо выбрана из одной из указанных ниже:





где каждое из колец **A1-A27** независимо и необязательно дополнительно замещено одним или несколькими заместителями. Подходящие заместители описаны выше для кольца **A** в первой группе переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B).**

Значения остальных переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B),** включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA).**

Седьмая группа переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)** является следующей:

значения группы $-[CR^{13}R^{14}]_x$-кольцо**A**-Q^2-R^5, Q^2, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x и n, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для шестой группы переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B).**

Каждый R^5 независимо представляет собой i) -H; ii) C_1-C_6-алифатическую группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -O(C_1-C_4 алкила), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 алкила), -OC(O)(C_1-C_4 алкила), -C(O)O(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, C_3-C_8 неароматического карбоцикла, фенила, 4-8-членного неароматического гетероцикла и 5-6-членного гетероарила; или iii) C_3-C_7 неароматический карбоцикл, 4-7-членный неароматический гетероцикл, фенильную группу или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых необязательно и независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,

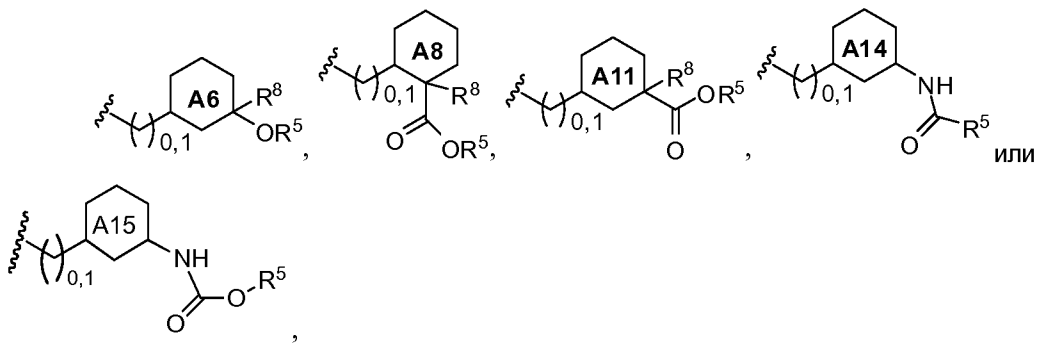
гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -O(C_1-C_4 алкила), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 алкила), -OC(O)(C_1-C_4 алкила), -C(O)O(C_1-C_4 алкила) и $-CO_2H$; где каждая из указанных алкильных групп в заместителях алифатической группы, карбоцикла, гетероцикла, фенила и гетероарильной группы, представленная R^5, независимо и необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси; и где каждый из указанных карбоцикла, фенила, гетероцикла и гетероарила для заместителей C_1-C_6-алифатической группы, представленной R^5, независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Значения остальных переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Восьмая группа переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)** является следующей:

значения Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x и n, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для седьмой группы переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**.

Группа -[(C)$_{0-1}R^{13}R^{14}$]-кольцо**A**-Q^2-R^5 независимо выбрана из одной из указанных ниже



где каждое из колец **A6**, **A8**, **A11**, **A14** и **A15** необязательно и независимо дополнительно замещено.

R^8 независимо представляет собой галоген, циано, гидрокси, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 гидроксиалкил, C_2-C_4 алкоксиалкил, -O(C_1-C_4 алкил), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкил) или -N(C_1-C_4 алкил)$_2$.

Значения остальных переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Девятая группа переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)** является следующей:

значения группы -[$CR^{13}R^{14}$]$_x$-кольцо**A**-Q^2-R^5, Q^2, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x и n, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для восьмой группы переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**.

R^5 представляет собой i) -H; ii) необязательно замещенную C_1-C_6 алкильную группу; iii) необязательно замещенный C_3-C_7 неароматический карбоцикл; или iv) необязательно замещенный 4-7-членный неароматический гетероцикл. Каждая из указанных алкильных групп, представленных R^5, необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила), C_1-C_4 алкокси, необязательно замещенный C_3-C_7 неароматический карбоцикл и необязательно замещенный 4-7-членный неароматический гетероцикл. Каждый из указанных карбоциклов и гетероциклов, представленных R^5, и относящихся к заместителям C_1-C_6 алкильной группы, представленной R^5, независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -O(C_1-C_4 алкила), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 алкила), -OC(O)(C_1-C_4 алкила), -C(O)O(C_1-C_4 алкила) и $-CO_2H$, где каждая из указанных алкильных групп (например, представленная как C_1-C_4 алкил, -O(C_1-C_4 алкил), -NH(C_1-C_4

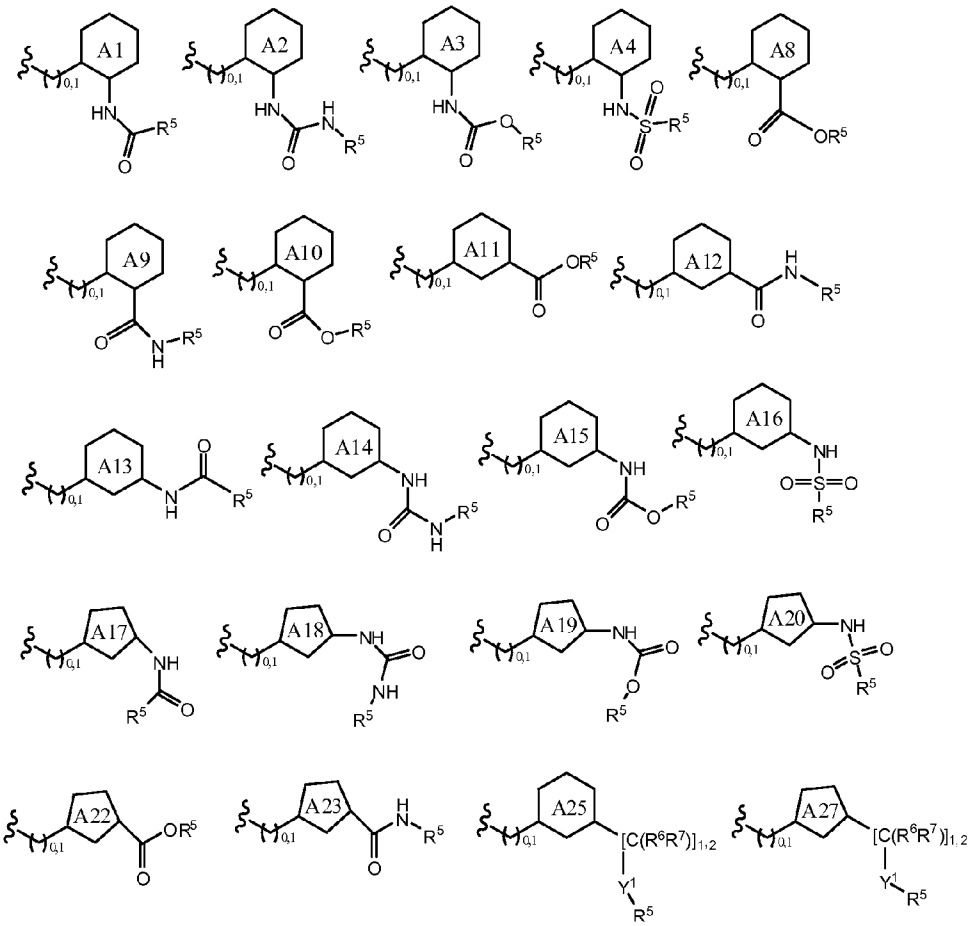
алкил), $-N(C_1-C_4$ алкил$)_2$, $-C(O)(C_1-C_4$ алкил), $-OC(O)(C_1-C_4$ алкил) и $-C(O)O(C_1-C_4$ алкил)) необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Значения остальных переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Десятая группа переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)** является следующей:

значения Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x и n, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для седьмой группы переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**.

Группа $-[(C)_{0-1}R^{13}R^{14}]$-кольцо**A**$-Q^2-R^5$ независимо выбрана из одной из указанных ниже:



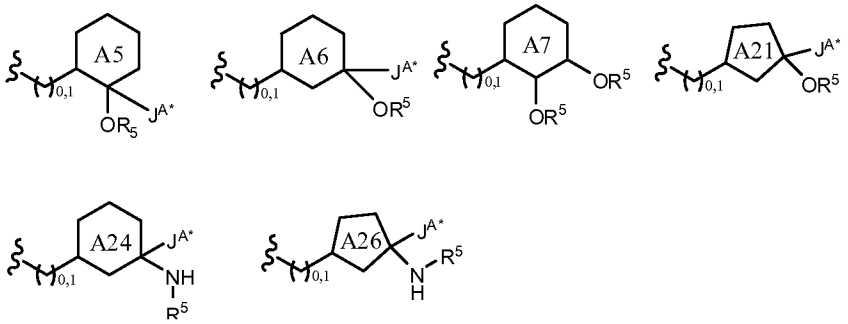
где каждое из колец **A1-A4**, **A7-A20**, **A22**, **A23**, **A25** и **A27** независимо и необязательно дополнительно замещено. Подходящие заместители описаны выше для кольца **A** в первой группе переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**.

Значения остальных переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Одиннадцатая группа переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)** является следующей:

значения Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x и n, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для седьмой группы переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**.

Группа $-[(C)_{0-1}R^{13}R^{14}]$-кольцо**A**-Q^2-R^5 независимо выбрана из одной из указанных ниже:



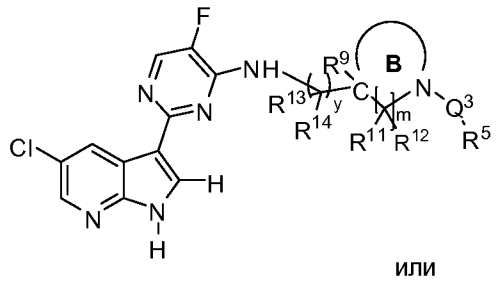
где каждое из колец **A5-A7**, **A21**, **A24** и **A26** независимо и необязательно дополнительно замещено. Подходящие заместители описаны выше для кольца **A** в первой группе переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**.

Значения остальных переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

В двенадцатой группе переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**, значения переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

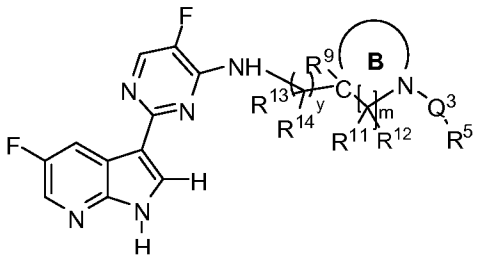
В четырнадцатой группе переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)** значения переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для шестнадцатой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)** или в десятой группе переменных структурных формул **II-V**.

В другом варианте осуществления изобретения настоящее изобретение касается применения соединения, представленного структурными формулами ниже **XII(A)** или **XII(B)**, или его фармацевтически приемлемой соли, по любому из назначений, описанных выше:



(XIIA)

или



(XIIB),

Первая группа переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)** является следующей:

кольцо **B** представляет собой 4-7-членное неароматическое гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное еще одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила$)_2$, $-O(C_1$-C_6 алкила), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 алкила), $-C(O)N(C_1$-C_6 алкила$)_2$, $-C(O)(C_1$-C_6-алкила), $-OC(O)(C_1$-C_6 алкила), $-NHC(O)(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила$)C(O)(C_1$-C_6 алкила) и $-CO_2R^b$; где каждая из указанных алкильных и алкенильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила$)_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси. В частности, кольцо **B** необязательно дополнительно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси,

оксо, C_1-C_4 алкила, -O(C_1-C_4 алкила), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, и $-CO_2$(C_1-C_4 алкила), где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси. В частности, кольцо **B** необязательно дополнительно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_2 алкила), -NH(C_1-C_2 алкила)$_2$, C_1-C_2 алкила, C_1-C_2 галогеналкила, C_1-C_2 гидроксиалкила, C_2-C_4 алкоксиалкила, C_1-C_2 алкокси, C_1-C_2 гидроксиалкокси, C_1-C_2 галогеналкокси, C_2-C_4 алкоксиалкокси, $-CO_2H$ и $-CO_2$(C_1-C_4 алкила).

R^6 и R^7, каждый независимо, представляют собой -H или $-CH_3$, или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

R^9 представляет собой -H или $-CH_3$.

R^{11} и R^{12}, каждый независимо, представляют собой -H или $-CH_3$.

R^{13} и R^{14}, каждый независимо, представляют собой -H или $-CH_3$, или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

Каждый R и R′ независимо представляют собой -H или C_1-C_6 алкил.

Значения остальных переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Вторая группа переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)** является следующей:

значения кольца **B**, R, R′, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13} и R^{14}, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**.

Переменная y=0 или 1.

Значения остальных переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Третья группа переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)** является следующей:

значения кольца **B**, R, R′, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13} и R^{14} и y, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для второй группы переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**.

Q^3 независимо представляет собой -C(O)-, -CO_2-, -C(O)NH-, -C(O)N(CH_3)-, -C(O)NHC(O)O-, -C(O)N(CH_3)C(O)O-, -SO_2-, -SO_2NH-, -SO_2N(CH_3)- или -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-.

Значения остальных переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Четвертая группа переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)** является следующей:

значения кольца **B**, Q^3, R, R′, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13} и R^{14} и y, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для третьей группы переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**.

R^5 независимо представляет собой i) -H; ii) C_1-C_6-алифатическую группу (например, C_1-C_6-алкильную или C_2-C_6-алкенильную группу), необязательно замещенную одним или несколькими заместителями J^{C1}; iii) C_3-C_8 неароматический карбоцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{C1}; iv) фенильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями J^{C1}; v) 4-8-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{D1}, или vi) 5-6-членное гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями J^{D1}.

Каждый из J^{C1} и J^{D1} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, R^a, -OR^b, -SR^b, -SOR^a, -SO_2R^a, -NHR^c, -

$C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-C(O)NHR^c$, $-NHC(O)NHR^c$, $-NHC(O)OR^b$, $-OCONHR^c$, $-NHC(O)NHC(O)OR^b$, $-N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)NHR^c$, $-N(CH_3)C(O)OR^b$, $-OCON(CH_3)R^c$, $-C(O)NHCO_2R^b$, $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, $-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$, $-NHSO_2R^b$, $-SO_2NHR^b$, $-SO_2N(CH_3)R^b$ и $-N(CH_3)SO_2R^b$.

Значения остальных переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Пятая группа переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)** является следующей:

значения кольца **B**, Q^3, R, R', R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} и y, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для четвертой группы переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**.

Кольцо **B** необязательно дополнительно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-O(C_1$-C_4 алкила), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$ и $-CO_2(C_1$-C_4 алкила), где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

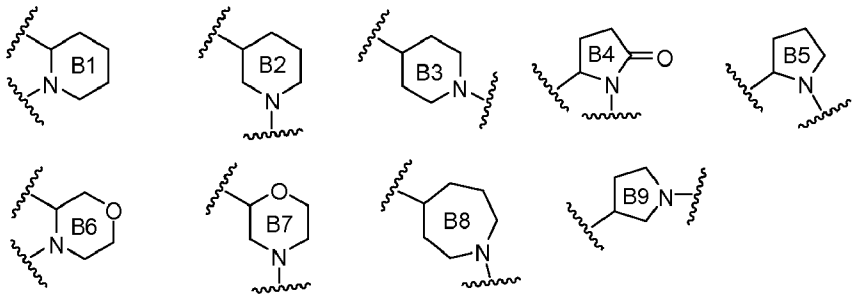
Значения остальных переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Шестая группа переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)** является следующей:

значения Q^3, R, R', R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} и y, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для пятой группы переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**.

Кольцо **B** независимо выбрано из одной из структур указанных

ниже:



где каждое из колец **B1-B9** необязательно и независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -O(C_1-C_4 алкила), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$ и -CO_2(C_1-C_4 алкила), где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, -CO_2(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси. В частности, каждое из колец **B1-B9** необязательно и независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_2 алкила), -NH(C_1-C_2 алкила)$_2$, C_1-C_2 алкила, C_1-C_2 галогеналкила, C_1-C_2 гидроксиалкила, C_2-C_4 алкоксиалкила, C_1-C_2 алкокси, C_1-C_2 гидроксиалкокси, C_1-C_2 галогеналкокси, C_2-C_4 алкоксиалкокси, $-CO_2H$ и -CO_2(C_1-C_4 алкила).

Значения остальных переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Седьмая группа переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)** является следующей:

значения кольца **B**, Q^3, R, R', R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, и y, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для шестой группы переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**.

Каждый R^5 независимо представляет собой i) -H; ii) C_1-C_6-

алифатическую группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -O(C_1-C_4 алкила), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 алкила), -OC(O)(C_1-C_4 алкила), -C(O)O(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, C_3-C_8 неароматического карбоцикла, фенила, 4-8-членного неароматического гетероцикла и 5-6-членного гетероарила; или iii) C_3-C_7 неароматический карбоцикл, 4-7-членный неароматический гетероцикл, фенильную группу или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых необязательно и независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -O(C_1-C_4 алкила), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 алкила), -OC(O)(C_1-C_4 алкила), -C(O)O(C_1-C_4 алкила) и $-CO_2H$; где каждая из указанных алкильных групп в заместителях алифатической группы, карбоцикла, гетероцикла, фенила и гетероарильной группы, представленной R^5, независимо и необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси; и где каждый из указанных карбоцикла, фенила, гетероцикла и гетероарила для заместителей C_1-C_6-алифатической группы, представленной R^5, независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

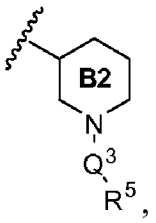
Значения остальных переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Восьмая группа переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)** является следующей:

значения Q^3, R, R', R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13} и R^{14} и y,

включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для седьмой группы переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**.

Группа (кольцо **B**)-Q^3-R^5 представляет собой



где кольцо **B2** необязательно и независимо дополнительно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_2$ алкила), $-NH(C_1-C_2$ алкила)$_2$, C_1-C_2 алкила, C_1-C_2 галогеналкила, C_1-C_2 гидроксиалкила, C_2-C_4 алкоксиалкила, C_1-C_2 алкокси, C_1-C_2 гидроксиалкокси, C_1-C_2 галогеналкокси, C_2-C_4 алкоксиалкокси, $-CO_2H$ и $-CO_2(C_1-C_4$ алкила).

Значения остальных переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Девятая группа переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)** является следующей:

значения группы (кольцо **B**)-Q^3-R^5, Q^3, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} и y, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для восьмой группы переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**.

R^5 представляет собой i) -H; ii) необязательно замещенную C_1-C_6 алкильную группу; iii) необязательно замещенный C_3-C_7 неароматический карбоцикл; или iv) необязательно замещенный 4-7-членный неароматический гетероцикл, где указанная алкильная группа, представленная R^5, необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила), C_1-C_4 алкокси, необязательно замещенный C_3-C_7 неароматический карбоцикл и необязательно

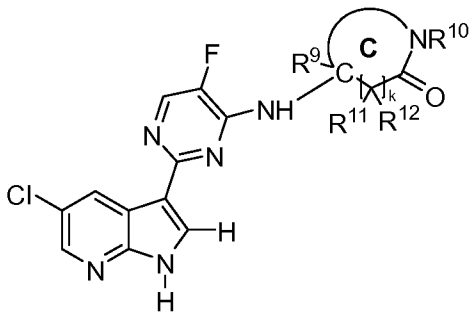
замещенный 4-7-членный неароматический гетероцикл. Каждый из указанных карбоциклов и гетероциклов, представленных R^5, и относящихся к заместителям C_1-C_6 алкильной группы, представленной R^5, независимо и необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -O(C_1-C_4 алкила), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 алкила), -OC(O)(C_1-C_4 алкила), -C(O)O(C_1-C_4 алкила) и $-CO_2H$, где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Значения остальных переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

В десятой группе переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**, значения переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

В одиннадцатой группе переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**, значения переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для шестнадцатой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)** или для десятой группы переменных структурных формул **II-V**.

В другом варианте осуществления изобретения настоящее изобретение в целом касается применения соединений, представленных структурной формулой **XIII** ниже, или их фармацевтически приемлемых солей, по любому из назначений, описанных выше.



(**XIII**).

Первая группа переменных структурной формулы **XIII** является следующей:

кольцо **C** представляет собой 5-7-членное неароматическое гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное еще одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила)$_2$, $-O(C_1$-C_6 алкила), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 алкила), $-C(O)N(C_1$-C_6 алкила)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_6-алкила), $-OC(O)(C_1$-C_6 алкила), $-NHC(O)(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила)$C(O)(C_1$-C_6 алкила) и $-CO_2R^b$; где каждая из указанных алкильных и алкенильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси. В частности, кольцо **C** необязательно дополнительно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, C_1-C_4 алкила, $-O(C_1$-C_4 алкила), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$ и $-CO_2(C_1$-C_4 алкила), где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси. В частности, кольцо **C** необязательно дополнительно замещено одним или

несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_2$ алкила), $-NH(C_1-C_2$ алкила$)_2$, C_1-C_2 алкила, C_1-C_2 галогеналкила, C_1-C_2 гидроксиалкила, C_2-C_4 алкоксиалкила, C_1-C_2 алкокси, C_1-C_2 гидроксиалкокси, C_1-C_2 галогеналкокси, C_2-C_4 алкоксиалкокси, $-CO_2H$ и $-CO_2(C_1-C_4$ алкила).

R^6 и R^7, каждый независимо, представляют собой -H или $-CH_3$, или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

R^9 представляет собой -H или $-CH_3$.

R^{11} и R^{12}, каждый независимо, представляют собой -H или $-CH_3$.

Каждый R и R′ независимо представляют собой -H или C_1-C_6 алкил.

Значения остальных переменных структурной формулы **XIII**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Вторая группа переменных структурной формулы **XIII** является следующей:

значения кольца **C**, R, R′, R^6, R^7, R^9, R^{11} и R^{12}, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурной формулы **XIII**.

R^{10} представляет собой -H или C_1-C_6-алкил.

Значения остальных переменных структурной формулы **XIII**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Третья группа переменных структурной формулы **XIII** является следующей:

значения R, R′, R^6, R^7, R^9, R^{10}, R^{11} и R^{12}, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурной формулы **XIII**.

Кольцо **C** представляет собой 5-7-членную неароматическую

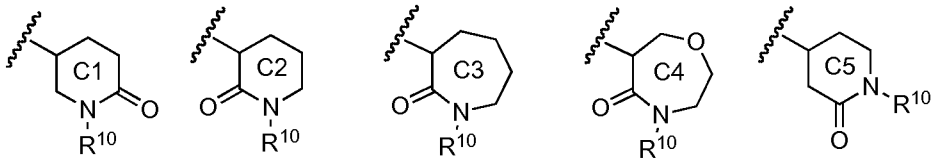
гетероциклическую группу, необязательно дополнительно замещенную одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, C_1-C_4 алкила, -O(C_1-C_4 алкила), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$ и $-CO_2$(C_1-C_4 алкила), где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Значения остальных переменных структурной формулы **XIII**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Четвертая группа переменных структурной формулы **XIII** является следующей:

значения R, R′, R^6, R^7, R^9, R^{10}, R^{11} и R^{12}, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для второй группы переменных структурной формулы **XIII**.

Кольцо **C** независимо выбрано из:



,

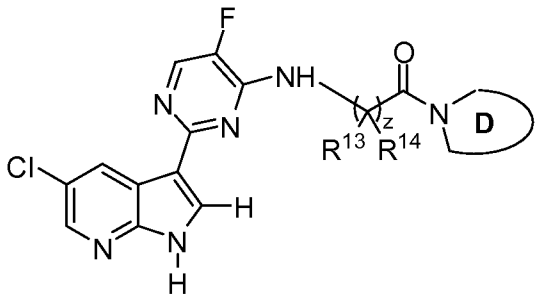
где каждое из колец **C1-C5** является необязательно и независимо замещенным. Подходящие заместители описаны выше для кольца **C** для первой группы переменных структурной формулы **XIV**.

Значения остальных переменных структурной формулы **XIII**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

В пятой группе переменных структурной формулы **XIII**, значения переменных структурной формулы **XIII**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и

независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

В другом варианте осуществления изобретения настоящее изобретение в целом касается применения соединений, представленных структурной формулой **XIV** ниже, или их фармацевтически приемлемых солей по любому из применений, описанных выше.



(**XIV**).

Первая группа переменных структурной формулы **XIV** является следующей:

кольцо **D** представляет собой 4-7-членное неароматическое гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила$)_2$, $-O(C_1$-C_6 алкила), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 алкила), $-C(O)N(C_1$-C_6 алкила$)_2$, $-C(O)(C_1$-C_6-алкила), $-OC(O)(C_1$-C_6 алкила), $-NHC(O)(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила$)C(O)(C_1$-C_6 алкила) и $-CO_2R^b$; где каждая из указанных алкильных и алкенильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила$)_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси. В частности, кольцо **D** необязательно дополнительно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-O(C_1$-C_4 алкила), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила$)_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$ и $-CO_2(C_1$-C_4 алкила), где каждая из указанных алкильных групп

необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила$)_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси. В частности, кольцо **D** необязательно дополнительно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 алкила), $-NH(C_1$-C_2 алкила$)_2$, C_1-C_2 алкила, C_1-C_2 галогеналкила, C_1-C_2 гидроксиалкила, C_2-C_4 алкоксиалкила, C_1-C_2 алкокси, C_1-C_2 гидроксиалкокси, C_1-C_2 галогеналкокси, C_2-C_4 алкоксиалкокси, $-CO_2H$ и $-CO_2(C_1$-C_4 алкила).

R^6 и R^7, каждый независимо, представляют собой $-H$ или $-CH_3$, или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

R^{13} и R^{14}, каждый независимо, представляют собой $-H$ или $-CH_3$, или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

Каждый из R и R’, независимо, представляет собой $-H$ или C_1-C_6 алкил.

Значения остальных переменных структурной формулы **XIV**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Вторая группа переменных структурной формулы **XIV** является следующей:

значения кольца **D**, R, R’, R^6, R^7, R^{13} и R^{14}, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурной формулы **XIV**.

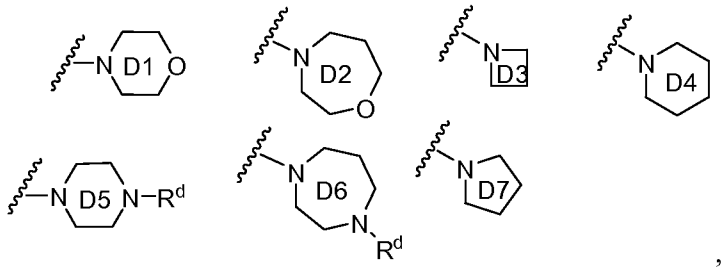
Значение z равно 1.

Значения остальных переменных структурной формулы **XIV**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

Третья группа переменных структурной формулы **IV** является

следующей:

значения z, R, R', R^6, R^7, R^{13} и R^{14}, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для второй группы переменных структурной формулы **XIV**. Кольцо **D** независимо выбрано из группы, включающей



,

где каждое из колец **D1-D7** является необязательно и независимо замещенным. Подходящие заместители описаны выше для кольца **D** в первой группе переменных структурной формулы **XIV**.

Каждый R^d независимо представляет собой -H, C_1-C_6 алкил или -C(O)(C_1-C_6 алкил), где каждая из указанных алкильных групп является необязательно и независимо замещенной одной или несколькими группами, выбранными из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси. В частности, каждый R^d независимо представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно и независимо замещенный одной или несколькими группами, выбранными из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Значения остальных переменных структурной формулы **XIV**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

В четвертой группе переменных структурной формулы **XIV**, значения переменных структурной формулы **XIV**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(I)** и **(IA)**.

В другом варианте осуществления изобретения соединения

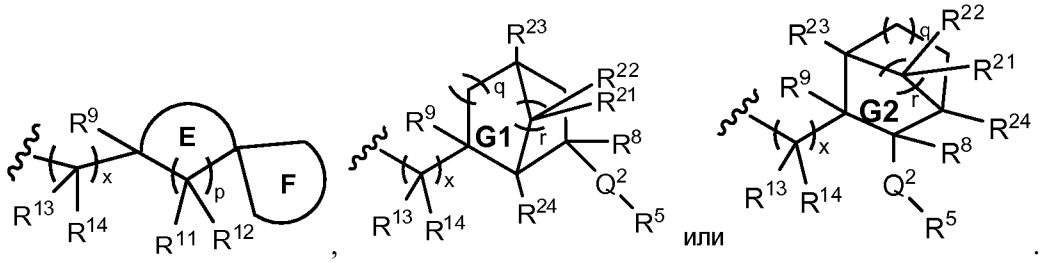
структурных формул **I-IV** и **XI-XIV** и их фармацевтически приемлемые соли, независимо, описаны выше; и при условии, если приемлемо, когда Y^1 представляет собой связь, тогда R^5 не является ни -H, ни незамещенной C_1-C_6 алифатической группой. В частности, когда Y^1 представляет собой связь, тогда R^5 представляет собой замещенную C_1-C_6 алифатическую группу; необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл; необязательно замещенную 6-10-членную карбоциклическую арильную группу; необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл; и необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу. В частности, C_1-C_6 алифатическая группа, представленная R^5, является замещенной одним или несколькими заместителями J^{C1}, где J^{C1} независимо выбран из: необязательно замещенного C_3-C_8 неароматического карбоцикла; необязательно замещенной 6-10-членной карбоциклической арильной группы; необязательно замещенного 4-8-членного неароматического гетероцикла; необязательно замещенной 5-10-членной гетероарильной группы; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$; и $-NRSO_2NR^cR^b$; или, необязательно, два J^{C1} и два J^{D1}, соответственно, вместе с атомами, к которым они присоединены, независимо образуют 5-7-членное кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1} и конденсированы с соответствующим кольцом, к которому они присоединены.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения структурных формул **IA-IV** и **XI-XIV** и их фармацевтически приемлемые соли, независимо, описаны выше; и при условии, если приемлемо, когда Q^2 представляет собой связь, тогда R^5 не является ни -H, ни C_1-C_6 алифатической группой; и при условии, что, если Q^3 представляет собой связь, тогда R^5 не является ни -H, ни C_1-C_6 алифатической группой. В частности, когда Q^2 и Q^3, каждый и независимо, представляют собой связь, тогда R^5 представляет собой необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл; необязательно замещенную 6-10-

членную карбоциклическую арильную группу; необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл; или необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу. В частности, когда Q^2 и Q^3, каждый и независимо, представляют собой связь, тогда R^5 представляет собой необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл; или необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения представлены структурной формулой **(I)** или их фармацевтически приемлемые соли, где каждая из переменных формулы независимо описана выше; и где:

R^4 представляет собой:



Кольцо **E** представляет собой C_4-C_8 неароматический карбоцикл, необязательно далее замещенный одним или несколькими заместителями J^A.

Кольцо **F** представляет собой 4-8-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{E1}.

Каждое из колец **G1** и **G2** независимо представляет собой 5-10-членный неароматический мостиковый карбоцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^A.

Q^2 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO_2-, -N(R)SO_2-, -SO_2NR'-, -NRSO_2NR'- или -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-.

R^5 представляет собой i) -H; ii) необязательно замещенную C_1-C_6 алкильную группу; iii) необязательно замещенный C_3-C_7 неароматический карбоцикл; или iv) необязательно замещенный 4-7-членный неароматический гетероцикл; или, необязательно, вместе с R и атомом азота, к которому они присоединены,

образуют 5-7-членный необязательно замещенный неароматический гетероцикл. Алкильная группа, представленная R^5, необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила), C_1-C_4 алкокси, необязательно замещенный C_3-C_7 неароматический карбоцикл и необязательно замещенный 4-7-членный неароматический гетероцикл; где каждый из указанных карбоциклов и гетероциклов, представленных R^5 и относящихся к заместителям C_1-C_6 алкильной группы, представленной R^5, независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-O(C_1-C_4$ алкила), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила)$_2$, $-C(O)(C_1-C_4$ алкила), $-OC(O)(C_1-C_4$ алкила), $-C(O)O(C_1-C_4$ алкила) и $-CO_2H$, где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой -H, галоген, циано, гидрокси, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 гидроксиалкил, C_2-C_4 алкоксиалкил, $-O(C_1-C_4$ алкил), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкил) или $-N(C_1-C_4$ алкил)$_2$.

R^{11}, R^{12}, R^{13} и R^{14}, каждый независимо, представляют собой -H, галоген или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси; или, необязательно, R^{13} и R^{14}, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими метилами.

R^{21}, R^{22}, R^{23} и R^{24}, каждый независимо, представляют собой -

H, галоген, -OH или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси.

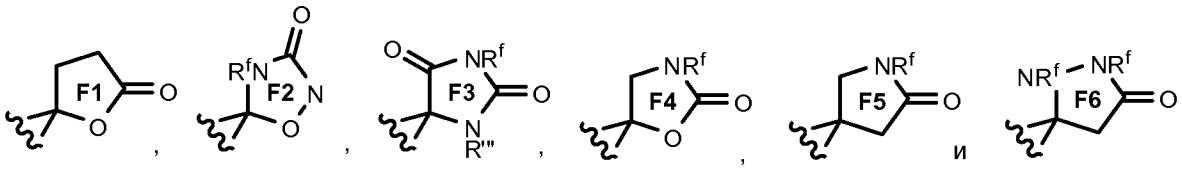
p и q, каждый независимо, равны 0, 1 или 2.

x равен 0, 1 или 2.

r равен 1 или 2.

Значения остальных переменных структурной формулы **I**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для любой из от первой до пятнадцатой групп переменных структурной формулы **I**.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения, представленные структурной формулой **(I)** или их фармацевтически приемлемые соли независимо описаны выше в предшествующей части; и кольцо **F** выбрано из любых колец **F1-F6**:

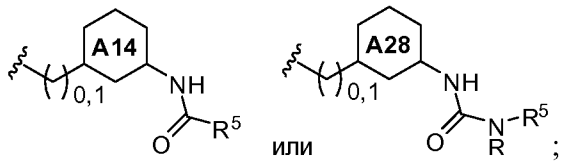


каждое из колец **F1-F6** необязательно и независимо замещено; и

Каждый R^f независимо представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно и независимо замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения, представленные структурной формулой (**XIA**) или (**XIB**), или их фармацевтически приемлемые соли имеют значения, описанные выше; и

группа $-[C(R^{13}R^{14})]_x$-кольцо**A**-Q^2-R^5 независимо представляет собой:



где

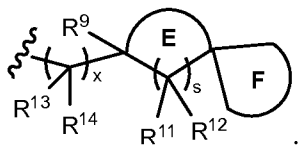
каждое из колец **A14** и **A28** необязательно и независимо дополнительно замещено; и

значения остальных переменных структурных формул (**XIA**) и (**XIB**), включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для любой из от первой до одиннадцатых групп переменных структурных формул (**XIA**) и (**XIB**).

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения, представленные структурной формулой (**XIA**) или (**XIB**), или их фармацевтически приемлемые соли независимо описаны выше в предшествующей части; и R^5 представляет собой необязательно замещенную C_1-C_6 алкильную группу; необязательно замещенный C_3-C_7 неароматический карбоцикл; или необязательно замещенный 4-7-членный неароматический гетероцикл; или, необязательно, вместе с R и атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный необязательно замещенный неароматическим гетероцикл. В частности, R^5 представляет собой необязательно замещенный 4-7-членный неароматический гетероцикл; или, необязательно, вместе с R и атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный необязательно замещенный неароматическим гетероцикл.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения представлены структурной формулой **(IA)** или **(I)** или их фармацевтически приемлемыми солями, где:

R^4 представляет собой:

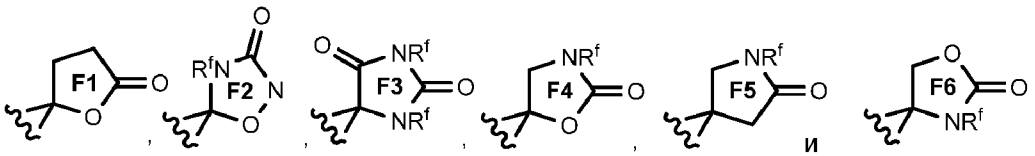


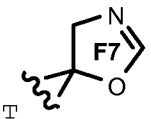
.

Кольцо **E** представляет собой C_4-C_{10} неароматический карбоцикл, необязательно далее замещенный одним или несколькими заместителями J^A.

Кольцо **F** представляет собой 4-8-членный неароматический

гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{E1}. Конкретные примеры кольца **F** включают:





Дополнительный пример включает . Каждое из колец **F1**-**F7** необязательно и независимо замещено. Примеры заместителей кольца **F** (включая кольца **F1**-**F7**) включают галоген, циано, гидрокси, C_1-C_4 алкокси и C_1-C_4 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси и -O(C_1-C_4 алкила).

R^f независимо представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно и независимо замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси.

R^9 независимо представляет собой -H, галоген, циано, гидрокси, амино, карбокси, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 цианоалкил, C_2-C_6 алкоксиалкил, C_1-C_6 аминоалкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 карбоксиалкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси или C_2-C_6 алкоксиалкокси.

R^{11}, R^{12}, R^{13} и R^{14}, каждый независимо, представляют собой -H, галоген, или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси.

Необязательно, R^{13} и R^{14}, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими метилами.

s равен 0, 1 или 2.

x равен 0, 1 или 2.

Остальные переменные являются, каждая и независимо, такими, как описано выше для любой из групп переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

В еще одном варианте осуществления изобретения, соединения представлены структурной формулой **(I)** или **(IA)** или их фармацевтически приемлемыми солями, где:

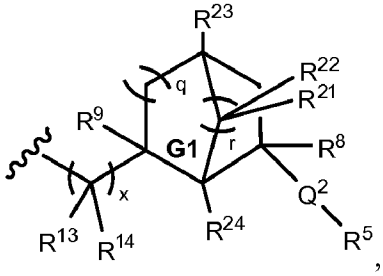
кольцо **E** представляет собой C_4-C_8 неароматический карбоцикл, необязательно далее замещенный одним или несколькими заместителями J^A.

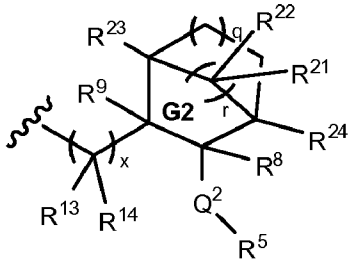
R^9 независимо представляет собой -H, галоген, циано, гидрокси, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 гидроксиалкил, C_2-C_4 алкоксиалкил, -O(C_1-C_4 алкил), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкил) или -N(C_1-C_4 алкил)$_2$.

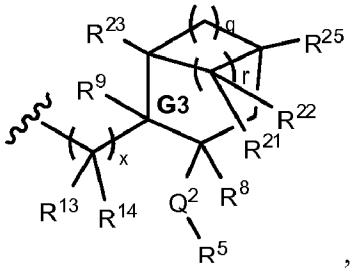
Другие переменные, каждая и независимо, имеют значения, описанные в предыдущей части.

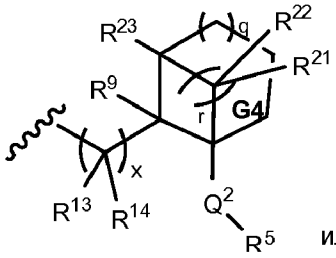
В еще одном варианте осуществления изобретения соединения представлены структурной формулой **(IA)** или **(I)** или их фармацевтически приемлемыми солями, где:

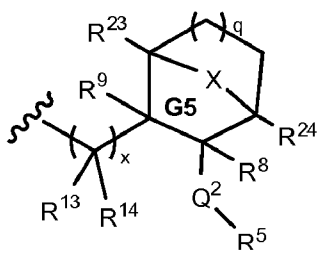
R^4 представляет собой:



,


,


,


или


.

Каждое из колец **G1**-**G4** независимо представляет собой 5-10-членное неароматическое мостиковое кольцо, необязательно замещенное еще одним или несколькими заместителями J^A.

Кольцо **G5** представляет собой 5-10-членное неароматическое

мостиковое кольцо, необязательно замещенное еще одним или несколькими заместителями J^B.

X представляет собой -O-, -S- или $-NR^g-$.

R^8 и R^9, каждый независимо, представляют собой -H, галоген, циано, гидрокси, амино, карбокси, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 цианоалкил, C_2-C_6 алкоксиалкил, C_1-C_6 аминоалкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 карбоксиалкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси или C_2-C_6 алкоксиалкокси.

R^{13} и R^{14}, каждый независимо, представляют собой -H, галоген или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси.

Необязательно, R^{13} и R^{14}, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими метилами.

R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} и R^{25}, каждый независимо, представляют собой -H, галоген, -OH, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси. В частности, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} и R^{25}, каждый независимо, представляют собой -H, галоген, -OH, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, C_1-C_6 алкила, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила$)_2$, $-O(C_1$-C_6 алкила), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 алкила), $-C(O)N(C_1$-C_6 алкила$)_2$, $-C(O)(C_1$-C_6-алкила), $-OC(O)(C_1$-C_6 алкила), $-NHC(O)(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила$)C(O)(C_1$-C_6 алкила).

R^g представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо

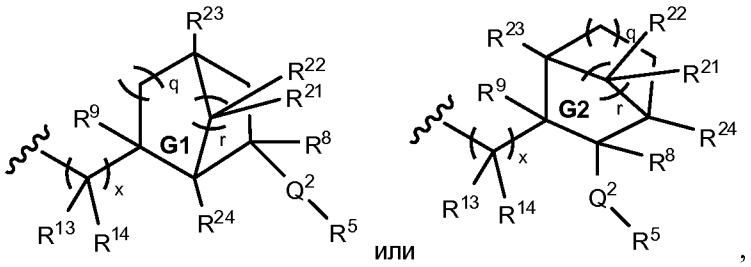
выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, гидрокси, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси.

q равен 0, 1 или 2; x равен 0, 1 или 2; и r равен 1 или 2.

Остальные переменные являются, каждая и независимо, такими, как описано выше для любой группы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения представлены структурной формулой **(IA)** или **(I)** их фармацевтически приемлемыми солями, где:

R^4 представляет собой:



где кольца **G1** и **G2** представляют собой, каждое и независимо, 5-10-членное неароматическое мостиковое кольцо, необязательно замещенное еще одним или несколькими заместителями J^A.

Каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой -H, галоген, циано, гидрокси, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 гидроксиалкил, C_2-C_4 алкоксиалкил, -O(C_1-C_4 алкил), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкил) или -N(C_1-C_4 алкил)$_2$.

R^{21}, R^{22}, R^{23} и R^{24}, каждый независимо, представляют собой -H, галоген, -OH, или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси.

Q^2 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, $-CO_2$-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -

S(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2NR'-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$. Альтернативно, Q^2 независимо представляет собой -O-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR-, $-CO_2SO_2-$, $-P(O)_2O-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$. Альтернативно, Q^2 независимо представляет собой -O- или $-CO_2-$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения кольца **E** и **G** (включая **G1-G5**) необязательно и независимо замещены еще одним или несколькими заместителями J^A (для карбоцикла) или J^B (для гетероцикла), где каждый из J^A и J^B независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -NCO и Q^1-R^5, и где

Q^1 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2NR'-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$; и Y^1 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR'-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2-$ или $-NRSO_2NR'-$. Альтернативно: Q^1 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2NR'-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$; и Y^1 независимо представляет собой -O-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2-$ или -OC(O)NR-.

В еще одном варианте осуществления изобретения Q^1 и Y^1, каждый независимо, имеют значения, описанные выше в предшествующей части описания, и:

R^5 независимо представляет собой i) -H; ii) C_1-C_6-алифатическую группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями J^{C1}; iii) C_3-C_8 неароматический карбоцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{C1}; iv) фенильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями J^{C1}; v) 4-8-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{D1}, или vi) 5-6-членное гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или

несколькими заместителями J^{D1}; и

каждый из J^{C1} и J^{D1} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NHR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-C(O)NHR^c$, $-NHC(O)NHR^c$, $-NHC(O)OR^b$, $-OCONHR^c$, $-NHC(O)NHC(O)OR^b$, $-N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)NHR^c$, $-N(CH_3)C(O)OR^b$, $-OCON(CH_3)R^c$, $-C(O)NHCO_2R^b$, $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, $-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$, $-NHSO_2R^b$, $-SO_2NHR^b$, $-SO_2N(CH_3)R^b$ и $-N(CH_3)SO_2R^b$.

В некоторых частных случаях вариантов осуществления изобретения соединения представлены структурной формулой **(IA)** или **(I)**, где:

R^1 представляет собой -H.

R^2 представляет собой -H, $-CH_3$, $-CH_2OH$, или $-NH_2$. В частности, R^2 представляет собой -H или $-CH_2OH$.

R^3 представляет собой -H, -F, -Cl, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил. Альтернативно, R^3 представляет собой -H, -F или -Cl.

Z^1 представляет собой -H, -F или -Cl.

Z^2 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси и -O(C_1-C_4 алкила).

Z^3 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси и -O(C_1-C_4 алкила).

R^5 представляет собой i) -H; ii) необязательно замещенную C_1-C_6 алкильную группу; iii) необязательно замещенный C_3-C_7 неароматический карбоцикл; iv) необязательно замещенный 4-7-членный неароматический гетероцикл; v))необязательно замещенную фенильную группу; vi) необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо; или, необязательно, вместе с R и атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный необязательно замещенный неароматическим гетероцикл; и

указанная алкильная группа, представленная R^5, необязательно замещена одним или несколькими заместителями,

независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила), C_1-C_4 алкокси, $-NRCO(C_1-C_4$ алкила), $-CONR(C_1-C_4$ алкила), $-NRCO_2(C_1-C_4$ алкила), C_3-C_7 неароматический карбоцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{E1}, 4-7-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{E1}; и фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{E1}; и

где каждый из указанных карбоцикла, гетероцикла, фенила и гетероарила, представленных R^5, независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-O(C_1-C_4$ алкила), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила$)_2$, $-C(O)(C_1-C_4$ алкила), $-OC(O)(C_1-C_4$ алкила), $-C(O)O(C_1-C_4$ алкила) и $-CO_2H$, где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Остальные переменные, включая R^4, который включен в спиро кольцо, представленное кольцами **E** и **F**, или мостиковое кольцо, представленное кольцами **G1-G5**, каждая и независимо, имеют значения, описанные в предшествующих четырех вариантах осуществления изобретения.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения представлены структурной формулой **(IA)** или **(I)**, где значения переменных, каждое и независимо, описаны в предшествующем варианте осуществления изобретения, за исключением следующих:

Z^2 представляет собой -H;

Z^3 представляет собой -H;

R^5 независимо представляет собой: i) -H или ii) C_1-C_6-алкильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы,

состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -O(C_1-C_4 алкила), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 алкила), -OC(O)(C_1-C_4 алкила), -C(O)O(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, C_3-C_8 неароматический карбоцикл, 4-8-членный неароматический гетероцикл, фенил и 5-6-членный гетероарил;

где каждая из указанных алкильных групп, относящаяся к заместителям C_1-C_6-алкильной группы, представленной R^5, независимо и необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси; и

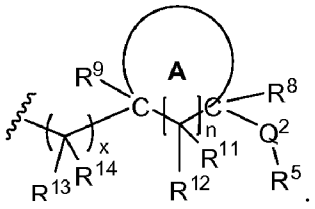
где каждый из указанных карбоцикла, фенила, гетероцикла и гетероарила, относящихся к заместителям C_1-C_6-алкильной группы, представленной R^5, независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

В еще одном варианте осуществления изобретения каждое из колец **E**, **G1**-**G5** независимо и необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, C_1-C_6 алкила, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -O(C_1-C_6 алкила), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(C_1-C_6 алкила), -C(O)N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_6-алкила), -OC(O)(C_1-C_6 алкила), -NHC(O)(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)C(O)(C_1-C_6 алкила) и $-CO_2R^b$; где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси. В частности, каждое из колец **E**, **G1**-**G5** независимо и необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4

алкила), C_1-C_4 алкокси и C_1-C_4 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси и -O(C_1-C_4 алкила).

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения представлены структурной формулой **(IA)** или **(I)** или их фармацевтически приемлемыми солями, где:

R^4 представляет собой:



Кольцо **A** представляет собой неароматический 5-10-членный мостиковый карбоцикл или гетероцикл, или кольцо **A** и R^8 необязательно образуют неароматический 5-10-членный мостиковый карбоцикл или гетероцикл, или кольцо **A** и R^9 необязательно образуют неароматический 5-10-членный мостиковый карбоцикл или гетероцикл, или кольцо **A** и R^{11} необязательно образуют неароматический 5-10-членный мостиковый карбоцикл или гетероцикл, где каждый из указанных карбоциклов независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями J^A и где каждый карбоцикл независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями J^B.

R^1 представляет собой -H.

R^2 представляет собой -H, $-CH_3$, $-CH_2OH$ или $-NH_2$. В частности, R^2 представляет собой -H или $-CH_2OH$.

R^3 представляет собой -H, -F, -Cl, C_{1-4} алкил (например, $-CH_3$ или $-C_2H_5$) или C_{1-4} галогеналкил (например, $-CF_3$). Альтернативно, R^3 представляет собой -H, -F или -Cl.

Z^1 представляет собой -H, -F или -Cl.

Z^2 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси и -O(C_1-C_4 алкила).

Z^3 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо

выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси и -O(C_1-C_4 алкила).

Q^2 независимо представляет собой -O-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -$P(O)_2O$-, -CO_2SO_2- или -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-.

Y^1 представляет собой -O-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -$P(O)_2O$- или -CO_2SO_2-.

R^5 представляет собой i) -H; ii) необязательно замещенную C_1-C_6 алкильную группу; iii) необязательно замещенный C_3-C_7 неароматический карбоцикл; iv) необязательно замещенный 4-7-членный неароматический гетероцикл; v))необязательно замещенную фенильную группу; vi) необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо; или, необязательно, вместе с R и атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный необязательно замещенный неароматическим гетероцикл; и

указанная алкильная группа, представленная R^5, необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, -NH_2, -NH(C_1-C_4 алкила), -$N(C_1$-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 алкила), C_1-C_4 алкокси, -NRCO(C_1-C_4 алкила), -CONR(C_1-C_4 алкила), -$NRCO_2$(C_1-C_4 алкила), C_3-C_7 неароматический карбоцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{E1}, 4-7-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{E1}; и фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{E1};

где каждый из указанных карбоцикла, гетероцикла, фенила и гетероарила, представленных R^5, независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -O(C_1-C_4 алкила), -NH_2, -NH(C_1-C_4 алкила), -$N(C_1$-C_4 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 алкила), -OC(O)(C_1-C_4 алкила), -C(O)O(C_1-C_4 алкила) и -CO_2H, где каждая из указанных алкильных

групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой -H, галоген, циано, гидрокси, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 гидроксиалкил, C_2-C_4 алкоксиалкил, $-O(C_1-C_4$ алкил), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкил) или $-N(C_1-C_4$ алкил$)_2$.

R^{11}, R^{12}, R^{13} и R^{14}, каждый независимо, представляют собой -H, галоген или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси и C_1-C_6 алкокси.

Каждый из J^A и J^B независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, C_1-C_6 алкила, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила$)_2$, $-O(C_1-C_6$ алкила), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ алкила), $-C(O)N(C_1-C_6$ алкила$)_2$, $-C(O)(C_1-C_6$-алкила), $-OC(O)(C_1-C_6$ алкила), $-NHC(O)(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила$)C(O)(C_1-C_6$ алкила) и $-CO_2R^b$; где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси.

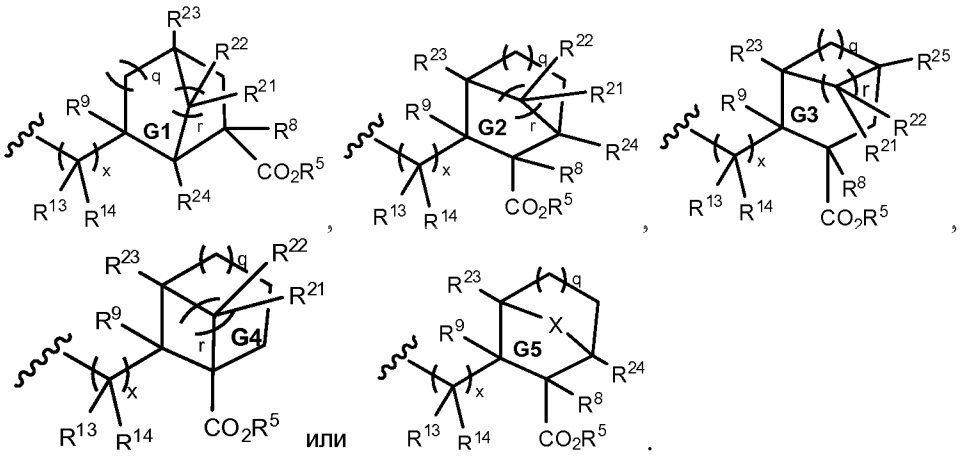
n равен 0 или 1.

x равен 0 или 1.

Остальные переменные являются, каждая и независимо, такими, как описано выше для любой группы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения представлены структурной формулой **(IA)** или **(I)** или их фармацевтически приемлемыми солями, где

R^4 представляет собой:



Каждое из колец **G1-G4** независимо представляет собой 5-10-членный неароматический мостиковый карбоцикл, необязательно далее замещенный одним или несколькими заместителями J^A, и кольцо **G5** представляет собой 5-10-членный неароматический мостиковый гетероцикл, необязательно далее замещенный одним или несколькими заместителями J^B.

X представляет собой -O-, -S- или $-NR^g-$.

R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} и R^{25}, каждый независимо, представляют собой -H, галоген, -OH, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, C_1-C_6 алкила, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила)$_2$, $-O(C_1$-C_6 алкила), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 алкила), $-C(O)N(C_1$-C_6 алкила)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_6-алкила), $-OC(O)(C_1$-C_6 алкила), $-NHC(O)(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила)$C(O)(C_1$-C_6 алкила).

R^g представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, гидрокси, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси.

q равен 0, 1 или 2.

r равен 1 или 2.

Остальные переменные являются, каждая и независимо, такими, как описано выше в предшествующей части описания.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения представлены структурной формулой **(IA)** или **(I)** или их

фармацевтически приемлемыми солями, где переменные являются, каждая и независимо, такими, как описано выше в предшествующей части описания, за исключением тех, которые описаны ниже:

R^1 представляет собой -H.

R^2 представляет собой -H.

R^3 представляет собой -H, -F, -Cl, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил. Альтернативно, R^3 представляет собой -H, -F или -Cl.

Z^1 представляет собой -H, -F или -Cl.

Z^2 представляет собой -H.

Z^3 представляет собой -H.

X представляет собой -O-.

R^5 представляет собой -H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный фенил.

Каждый R^8 независимо представляет собой -H, галоген, гидрокси, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 гидроксиалкил, C_2-C_4 алкоксиалкил или -O(C_1-C_4 алкил).

Каждый из R^9, R^{13} и R^{14} независимо представляет собой -H или C_1-C_4 алкил.

R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} и R^{25}, каждый независимо, представляют собой -H, галоген, -OH, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_6 алкила и -O(C_1-C_6 алкила). В частности, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} и R^{25}, каждый независимо, представляют собой -H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил.

Каждое из колец **G1**-**G5** независимо и необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -O(C_1-C_6 алкила), C_1-C_4 алкила, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси и C_1-C_4 алкокси.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения представлены любой из структурных формул **I**-**V** (в данном описании отсылки к структурным формулам **I**-**IV** включают структурные

формулы **I**, **IA**, **II**, **III**, **IV**, **V** и **VI**) и **XI(A)-XIV** (в данном описании отсылки к структурным формулам **XI(A)-XIV** включают структурные формулы **XIA**, **XIB**, **XIIA**, **XIIB**, **XIII** и **XIV**), где значения относящихся к ним переменных являются независимо описанными выше в любом из вариантов осуществления изобретения, за исключением случая, когда R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, такой как метил или этил.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения представлены любой из структурных формул **I-V** и **XI(A)-XIV**, где значения относящихся к ним переменных являются независимо описанными выше в любом из вариантов осуществления изобретения, за исключением случая, когда x равен 0.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения представлены любой из структурных формул **I**, **IA**, **II**, **VI**, **XI(A)** и **XI(B)**, где значения относящихся к ним переменных являются независимо описанными выше в любом из вариантов осуществления изобретения, за исключением случая, когда кольцо **A** является мостиковым.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения представлены любой из структурных формул **I**, **IA**, **II**, **VI**, **XI(A)** и **XI(B)**, где значения относящихся к ним переменных являются независимо описанными выше в любом из вариантов осуществления изобретения, за исключением случая, когда Q^2 независимо представляет собой -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$; или, альтернативно, Q^2 независимо представляет собой $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения представлены любой из структурных формул **I-V** и **XI(A)-XIV**, где значения относящихся к ним переменных являются независимо описанными выше в любом из вариантов осуществления изобретения,

за исключением случая, что, если Q^2 представляет собой -O- или -NR-, тогда кольцо **A** дополнительно замещено J^A, отличным от -H; и при условии, что если Q^3 представляет собой -C(O)-, тогда R^5 представляет собой замещенную C_1-C_6 алифатическую группу; необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл; необязательно замещенную 6-10-членную карбоциклическую арильную группу; необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл; или необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу. В конкретном варианте осуществления изобретения, когда Q^2 представляет собой -O- или -NR-, тогда кольцо **A** дополнительно замещено J^A, отличным от -H, в геминальном положении относительно $-Q^2R^5$.

В еще одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение касается применения любого соединения, выбранного из соединений, показанных на фиг. 3, 4, 5, 6, 7 и 8, или его фармацевтически приемлемой соли по любому из назначений, описанных выше.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения представлены любой из структурных формул **I-V** и **XI(A)-XIV**, и переменные, каждая независимо, являются такими, которые указаны для соединений на фиг. 1-8.

В еще одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение касается применения соединений, описанных в любом из вариантов осуществления, включая различные группы переменных структурных формул **I-V** и **XI(A)-XIV**, описанных выше, или их фармацевтически приемлемых солей, по любому из назначений, описанных выше, при условии, что когда R^3 представляет собой -Cl, Z^1 представляет собой -F, и Z^2 представляет собой -H, тогда R^4 не является 2-NH_2-циклогексилом.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть использованы для снижения вирусного титра в биологическом образце (например, инфицированной клеточной культуре) или у человека (например, легочного вирусного титра у пациента).

Используемые в настоящем документе термины “состояние,

обусловленное вирусом гриппа”, “инфекция - грипп” или “грипп”, используются взаимозаменяемо для обозначения заболевания, вызванного инфекцией вируса гриппа.

Грипп представляет собой инфекционное заболевание, которое поражает птиц и млекопитающих, вызванное вирусами гриппа. Вирусы гриппа представляют собой РНК-содержащие вирусы семейства ортомиксовирусов, которые включают пять родов: вирус гриппа А, вирус гриппа В, вирус гриппа С, изавирус и тоготовирус. Род вируса гриппа А имеет одну разновидность - вирус гриппа А, который может подразделяться на различные серотипы, исходя из ответа антитела на эти вирусы: H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N7, H1N2, H9N2, H7N2, H7N3 и H10N7. Род вируса гриппа В имеет одну разновидность - вирус гриппа В. Грипп В почти исключительно инфицирует людей и менее распространен, чем грипп А. Род вируса гриппа С имеет одну разновидность - вирус гриппа С, который инфицирует людей и свиней и может вызвать тяжелое заболевание и локальные эпидемии. Тем не менее, вирус гриппа С менее распространен, чем другие типы и обычно, как представляется, вызывает легкое заболевание у детей.

В некоторых вариантах осуществления изобретения грипп или вирусы гриппа ассоциированы с вирусом гриппа А или В. В некоторых вариантах осуществления изобретения грипп или вирусы гриппа ассоциированы с вирусом гриппа А. В некоторых конкретных вариантах осуществления изобретения вирусом гриппа А является H1N1, H2N2, H3N2 или H5N1.

У человека обычными симптомами гриппа являются озноб, жар, фарингит, мышечные боли, сильная головная боль, кашель, вялость и общий дискомфорт. В более серьезных случаях грипп вызывает пневмонию, которая может привести к смерти, особенно у маленьких детей и пожилых людей. Хотя его часто путают с простудой, грипп представляет собой более серьезное заболевание и вызывается различными типами вируса. Грипп может вызвать тошноту и рвоту, особенно у детей, но эти симптомы более типичны для несвязанного с гриппом гастроэнтерита, который иногда называют "желудочным гриппом" или "24-часовым гриппом".

Симптомы гриппа могут начаться внезапно в течение одного -

двух дней после инфицирования. Обычно первыми симптомами являются озноб или ощущение холода, однако при инфицировании также обычно в начале возникает повышение температуры тела в пределах 38-39°C (приблизительно 100-103°F). Многие люди настолько больны, что они прикованы к постели в течение нескольких дней, испытывая мучения и боли во всем организме, наиболее сильные в спине и ногах. Симптомы гриппа могут включать боли в организме, в частности в суставах и горле, сильное ощущение холода и повышение температуры, утомление, головную боль, раздраженные слезоточивые глаза, покраснение глаз, кожного покрова (особенно лица), полости рта, горла и носа, боль в животе (у детей с гриппом B). Симптомы гриппа являются неспецифическими, перекрываясь многими патогенами (“грипп-подобными заболеваниями). Обычно для подтверждения диагноза необходимы данные лабораторных исследований.

Термины “заболевание”, “расстройство” и “состояние” могут в настоящем документе быть использованы взаимозаменяемо, и относятся к медицинскому или патологическому состоянию, опосредованному вирусом гриппа.

Используемые в настоящем документе термины “субъект” и “пациент” используются взаимозаменяемо. Термины “субъект” и “пациент” относятся к животному (например, птицам, таким как курица, перепел или индейка, или млекопитающим), в частности, “млекопитающему” включая неприматов (например, коров, свиней, лошадей, овец, кроликов, морских свинок, крыс, кошек, собак мышей) и приматов (например, обезьян, шимпанзе и человека) и более конкретно человека. В одном варианте осуществления субъект представляет собой животное, не принадлежащее к человеческому роду, такое как сельскохозяйственное животное (например, лошадь, корова, свинья или овца) или домашнее животное (например, собака, кошка, морская свинка или кролик). В предпочтительном варианте осуществления субъект представляет собой “человека”.

Используемый в настоящем документе термин “биологический образец” включает, без ограничения, клеточные культуры или их экстракты; материал биопсии, полученный от млекопитающего, или

его экстракты; и кровь, слюну, мочу, кал, сперму, слезы или другие жидкости организма или их экстракты.

Используемое в настоящем документе выражение “множественность заражения” или “MOI” обозначает соотношение инфекционных агентов (например, фаг или вирус) к инфекционным мишеням (например, клетка). Например, в случае группы клеток, зараженных частицами вирусной инфекции, множественность заражения или MOI представляет собой соотношение, определенное числом частиц вирусной инфекции, находящихся в клетке, деленное на число клеток-мишеней, присутствующих в этой клетке.

Используемый в настоящем документе термин “ингибирование репликации вирусов гриппа” включает как снижение количества вирусных репликаций (например, снижение по меньшей мере на 10%), так и полное подавление вирусных репликаций (т.е., 100% снижение количества вирусных репликаций). В некоторых вариантах осуществления репликация вирусов гриппа ингибируется по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95%.

Репликация вируса гриппа может быть определена любым подходящим методом, хорошо известным в данной области. Например, может быть определен титр вируса гриппа в биологическом образце (например, инфицированной клеточной культуре) или у человека (например, титр вируса в легких у пациента). Более конкретно, для исследований с использованием клеток в каждом случае клетки культивируют *in vitro*, вирус добавляют к культуре в присутствии или в отсутствие испытуемого вещества и после соответствующего периода времени определяют вирус-зависимую критическую точку. Для типичных исследований могут быть использованы клетки *Madin-Darby canine kidney* (MDCK) и штамм гриппа, адаптированный к стандартной тканевой культуре, A/Puerto Rico/8/34. Первый тип исследования клеток, который может быть использован в изобретении, основан на гибели инфицированных клеток-мишеней, процесс, называемый цитопатическим эффектом (CPE), где вирусная инфекция вызывает экстракцию ресурсов клетки и возможный лизис клетки. В первом

типе исследования клеток инфицируют небольшую фракцию клеток в лунках титрационного микропланшета (обычно 1/10-1/1000), вирусу позволяют пройти несколько циклов репликации в течение 48-72 часов, затем определяют количество погибших клеток, оценивая снижение в клеточном содержании АТР по сравнению с незараженными контрольными. Второй тип исследования клеток, который может быть использован в изобретении, основан на умножении вирус-специфичных РНК молекул в инфицированных клетках, используя уровни РНК, которые непосредственно измеряют, применяя метод разветвленной ДНК-гибридизации (bDNA). Во втором типе клеточных исследований небольшое количество клеток сначала инфицируют в лунках титрационного микропланшета, вирус оставляют реплицироваться в инфицированных клетках и распространятся в дополнительные ряды клеток, затем клетки лизируются, и определяют содержащие РНК вирусов. Это исследование останавливают преждевременно, обычно через 18-36 часов, в то время как все клетки-мишени все еще жизнеспособны. Вирусную РНК количественно анализируют путем гибридизации со специфическими олигонуклеотидными зондами, покрывающими поверхность лунок планшета для исследований, с последующим усилением сигнала путем гибридизации с дополнительными зондами, связанными с репортерным ферментом.

Используемый в настоящем документе “титр вируса (или титр)” представляет собой показатель вирусной концентрации. При установлении титра можно использовать последовательное разведение с получением из аналитической процедуры приблизительных количественных данных, которые по существу оцениваются только как положительные или отрицательные. Титр соответствует наибольшему коэффициенту разведения, который все еще приводит к показаниям с положительным знаком; например, положительные показания в первых 8 последовательных двойных растворениях переводят на титр 1:256. Конкретным примером является вирусный титр. Для установления титра необходимо выполнить несколько разведений, например, 10^{-1}, 10^{-2}, 10^{-3},..., 10^{-8}. Самая низкая концентрация вируса, при которой все еще инфицируются клетки, является титром вируса.

Используемые в настоящем документе термины “лечение” и “лечить” относятся как к терапевтическому, так и к профилактическому лечению. Например, терапевтическое лечение включает уменьшение или ослабление развития, тяжести и/или продолжительности состояний, опосредованных вирусами гриппа, или улучшение одного или нескольких симптомов (в частности, одного или нескольких видимых симптомов) состояний, опосредованных вирусами гриппа, полученных в результате введения одного или нескольких терапевтических средств (например, одного или нескольких терапевтических средств, таких как соединение или композиция по изобретению). В конкретных вариантах осуществления, терапевтическое лечение включает улучшение по меньшей мере одного измеряемого физического параметра состояния, обусловленного вирусом гриппа. В других вариантах осуществления терапевтическое лечение включает подавление развития состояния, опосредованного вирусом гриппа, или физически, например, путем стабилизации видимого симптома, или физиологически, например, стабилизацией физического параметра, или обоими. В других вариантах осуществления терапевтическое лечение включает сокращение или стабилизацию инфекций, опосредованных вирусом гриппа. Противовирусные препараты могут применяться группой людей, подвергаемых лечению, которые уже болеют гриппом, для уменьшения тяжести симптомов и сокращения количества дней, в течение которых они больны.

Термин “химиотерапия” относится к применению лекарственных препаратов, например, низкомолекулярных препаратов (не “вакцин”) для лечения расстройства или заболевания.

Используемые в настоящем документе термины “профилактика” или “профилактическое применение” и “профилактическое лечение”, относятся к любой медицинской или санитарной процедуре, цель которой состоит в том, чтобы предотвратить, а не лечить или подвергать терапии заболевание. Используемые в настоящем документе термины "предотвращать", "предотвращение" и "предотвращающий" относятся к снижению риска приобретения или развития данного состояния, или снижению или устранению

рецидива, или указанного состояния у субъекта, который не является больным, но который был около или может находиться около больного человека. Термин “химиопрофилактика” относится к применению лекарственных препаратов, например, низкомолекулярных препаратов (не “вакцин”) для профилактики расстройства или заболевания.

Используемый в настоящем документе термин “профилактическое применение” относится к применению в ситуациях, в которых была обнаружена вспышка эпидемии, для предотвращения контактной инфекции или распространения инфекции в местах, где большое количество людей, которые имеют высокий риск приобретения серьезных осложнений гриппа, находятся в близком контакте друг с другом (например, в больничной палате, детском саду, тюрьме, доме престарелых и т.д.). Она также включает применение среди группы людей, которые нуждаются в защите от гриппа, но которые любо не получают защиту после прививки (например, из-за слабой иммунной системы), или в случае, когда вакцина недоступна им, или когда они не могут получить вакцину из-за побочных эффектов. Указанный термин включает также применение в течение двух недель после прививки, поскольку в течение этого времени вакцина все еще неэффективна. Профилактическое применение может также включать воздействие на человека, который не болен гриппом или не имеет высокого риска приобретения осложнений, для снижения вероятности инфицирования гриппом и передачи его человеку, имеющему высокий риск заболевания и находящегося в тесном контакте с ним (например, работники системы здравоохранения, персонал домов престарелых и т.д.).

В соответствии с определением американского CDC (Центр по контролю и профилактике заболеваний) "вспышка" гриппа определяется как внезапное усиление острого лихорадочного заболевание дыхательных путей (AFRI), происходящее в течение 48-72 часов в группе людей, которые находятся в непосредственной близости друг от друга (например, в одном учреждении, предоставляющем возможность проживания и получения услуг по уходу, в одной семье и т.д.) сверх нормальной фоновой

величины или когда любой человек в группе людей имеет положительный результат на грипп. Один случай подтвержденного гриппа любым методом тестирования рассматривается как вспышка эпидемии.

"Кластер" определяется как группа из трех или более случаев AFRI, происходящего в течение 48-72 часов в группе людей, которые находятся в непосредственной близости друг от друга (например, в одном учреждении, предоставляющем возможность проживания и получения услуг по уходу, в одной семье и т.д).

Используемые в настоящем документе термин “индексный случай”, “первичный случай” или “нулевой пациент” обозначают первого пациента в популяционной группе эпидемиологического исследования. В большинстве случаев при употреблении в отношении таких пациентов в эпидемиологических исследованиях термин не печатается с заглавной буквы. Когда термин используют для обращения к конкретному человеку, то вместо имени этого человека в отчете об определенном исследовании термин употребляют с заглавной буквы, например Нулевой пациент. Часто ученые ищут индексный случай, чтобы определить, каким образом болезнь распространялась и какая емкость содержит болезнь между вспышками эпидемии. Следует учесть, что индексный случай является первым пациентом, который указывает на присутствие вспышки эпидемии. Более ранние случаи могут быть найдены и помечены первично, вторично, третично и т.д.

В одном варианте осуществления способы по изобретению являются профилактической или "упреждающей" мерой для пациента, в частности, для человека, имеющего склонность к осложнениям в результате инфицирования вирусом гриппа. Используемый в настоящем документе термин "упреждающий", как, например, в упреждающем применение, "упреждающе" и т.д., относится к профилактическому применению в ситуациях, в которых был подтвержден “индексный случай” или "вспышка эпидемии", для предотвращения распространения инфекции у остальной части сообщества или группы населения.

В другом варианте осуществления изобретения способы по

изобретению применяют в качестве “упреждающей” меры для членов сообщества или группы населения, в частности людей, для предотвращения распространения инфекции.

Используемый в настоящем документе термин “эффективное количество” относится к количеству, достаточному для вызывания желаемого биологического ответа. В настоящем изобретение желаемый биологический ответ должен подавлять репликацию вируса гриппа, уменьшать количество вирусов гриппа или уменьшать или ослаблять тяжесть, продолжительность, развитие или начало инфекции вирусами гриппа, предотвращать распространение инфекции вирусами гриппа, предотвращать рецидив, развитие, начало или развитие симптома, связанного с инфекцией вирусами гриппа, или усиливать или улучшать профилактический или терапевтический эффект(ы) других терапевтических средств, применяемых против инфекций гриппа. Точное количество соединения, вводимого субъекту, будет зависеть от способа введения, вида и тяжести инфекции и признаков субъекта, таких как общее состояние здоровья, возраст, пол, вес тела и переносимость лекарственных препаратов. Специалист в данной области будет способен определить соответствующие дозы в зависимости от этих и других факторов. При совместном введении с другими противовирусными средствами, например при совместном введении с противогриппозным лекарственным средством, “эффективное количество” дополнительного средства будет зависеть от типа используемого лекарственного средства. Подходящие дозы известны для одобренных средств и могут быть определены специалистом в данной области в соответствии с состоянием субъекта, типом заболевания(ий), подвергаемого лечению, и количеством применяемого соединения, описанного в настоящем документе. В случаях, когда количество точно не определено, эффективное количество должно быть расчетным. Например, описанные в настоящем документе соединения могут быть введены субъекту в пределах дозы, составляющей от приблизительно 0,01 до 100 мг/кг вес тела/сутки для терапевтического или профилактического лечения.

Как правило, режимы дозирования могут быть выбраны в

зависимости от ряда факторов, включая заболевание, подвергаемое лечению, и тяжести расстройства; активность конкретного применяемого соединения; конкретную применяемую композицию; возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол и режим питания пациента; время введения, способ введения и скорость выведения конкретного применяемого соединения; функционирование почек и печени субъекта; и конкретное применяемое соединение или его соль, продолжительность лечения; лекарственные средства, используемые в сочетании или совместно с конкретным применяемым соединением, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Специалист в данной области легко определит и назначит эффективное количество соединений, описанных в настоящем документе, для лечения, предупреждения, ингибирования (полностью или частично) или подавления развития заболевания.

Дозы соединений, описанные в настоящем документе, могут находиться в пределах от около 0,01 до около 100 мг/кг вес тела/сутки, от около 0,01 до около 50 мг/кг вес тела/сутки, от около 0,1 до около 50 мг/кг вес тела/сутки или от около 1 до около 25 мг/кг вес тела/сутки. Понятно, что суммарное дневное количество соединений может быть введено однократной дозой или может быть введено многократными дозами, например, дважды в день (например, каждые 12 часов), три раза в день (например, каждые 8 часов) или четыре раза в день (например, каждые 6 часов).

Для терапевтического лечения описанные в настоящем документе соединения могут быть введены пациенту в течение, например, 48 часов (или в течение 40 часов, или менее, чем 2 дня, или менее, чем 1,5 дня, или в течение 24 часов) при появлении симптомов (например, заложенность носа, боль в горле, кашель, боли, утомление, головные боли и лихорадка/потоотделение). Терапевтическое лечение может длиться в течение любого соответствующего периода времени, например, в течение 5 дней, 7 дней, 10 дней, 14 дней и так далее. Для профилактического лечения во время вспышки эпидемии в сообществе описанные в настоящем документе соединения могут быть введены пациенту в течение, например, 2 дней при появлении

симптомов в индексном случае, и введение может продолжаться в течение любого соответствующего периода времени, например, в течение 7 дней, 10 дней, 14 дней, 20 дней, 28 дней, 35 дней, 42 дней и так далее.

В изобретении могут быть использованы различные типы способов введения, и далее они подробно описаны в части изобретения под название “Способы введения”.

Комбинированная терапия

Эффективное количество может быть получено в способе или фармацевтической композиции по изобретению, использующей соединение любой из структурных формул **I-V** (например, структурных формул **I**, **IA**, **II**, **III**, **IV** и **V**) и **XI(A)-XIV** (например, структурных формул **XIA**, **XIB**, **XIIA**, **XIIB**, **XIII** и **XIV**) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват (например, гидрат) отдельно или в сочетании с дополнительным количеством подходящего терапевтического средства, например, противовирусного средства или вакцины. При применении “комбинированной терапии”, эффективное количество может быть получено, используя основное количество соединения любой из структурных формул **I-V** и **XI(A)-XIV**, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват (например, гидрат), и дополнительное количество вспомогательного терапевтического средства (например, противовирусного средства или вакцины).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединение любой из структурных формул **I-V** и **XI(A)-XIV**, и вспомогательное терапевтическое средство, каждое, вводят в эффективном количестве (т.е., каждое в количестве, которое было бы терапевтически эффективным при отдельном самостоятельном введении). В другом варианте осуществления изобретения соединение любой из структурных формул **I-V** ***и*** **XI(A)-XIV**, вспомогательное терапевтическое средство, каждое, вводят в количестве, которое самостоятельно не обеспечивает терапевтический эффект (субтерапевтическая доза). В еще одном варианте осуществления изобретения соединение любой из структурных формул **I-V** и **XI(A)-XIV** может быть введено в эффективном количестве, тогда как вспомогательное

терапевтическое средство вводят в субтерапевтической дозе. В другом варианте осуществления соединение любой из структурных формул **I–V** и **XI(A)–XIV** может быть введено в субтерапевтической дозе, тогда как вспомогательное терапевтическое средство, например подходящее средство для лечения злокачественной опухоли, вводят в эффективном количестве.

Используемые в настоящем документе термины “в сочетании” или “совместное введение” могут быть использованы взаимозаменяемо и относятся к применению более чем одного лекарственного средства (например, одного или нескольких профилактических и/или терапевтических средств). Используемые термины не ограничивают порядок, в котором лекарственные средства (например, профилактические и/или терапевтические средства) вводят субъекту.

Совместное введение включает введение основного и дополнительного количеств соединений для совместного введения по существу одновременно, например, в фармацевтической композиции для однократного введения, например, капсуле или таблетке, имеющей постоянное соотношение основного и дополнительного количеств, или отдельных капсулах для многократного введения или таблетках для каждого из соединений. Кроме того, такое совместное введение также включает введение каждого соединения последовательно в любом порядке.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам комбинированной терапии для ингибирования репликации вирусов гриппа в биологических образцах или пациентах, или для лечения или предупреждения инфекции вирусов гриппа у пациентов, используя соединения или фармацевтические композициии по изобретению любой из структурных формул **I–V** и **XI(A)–XIV**. Соответственно, фармацевтические композиции по изобретению также включают композиции, содержащие ингибитор репликации вируса гриппа по настоящему изобретению в сочетании с противоворусным соединением, демонстрирующим активность против вируса гриппа.

Способы применения соединений и композиций по изобретению также включают сочетание химиотерапии с соединением или

композицией любой из структурных формул **I–V** и **XI(A)–XIV**, или сочетание соединения или композиции по настоящему изобретению с другим противовирусным средством и профилактической прививкой вакцины против гриппа.

В случае, когда совместное введение включает раздельное введение основного количества соединения любой из структурных формул **I–V** и **XI(A)–XIV** и дополнительного количества вспомогательного терапевтического средства, соединения вводят достаточно близко по времени для получения желаемого терапевтического эффекта. Например, период времени между каждым введением, которое может дать желаемый терапевтический эффект, может находиться в пределах от нескольких минут до нескольких часов и может быть определено, принимая во внимание свойства каждого из соединений, такие как эффективность, растворимость, биодоступность, период полувыведения из плазмы и кинетический профиль. Например, соединение любой из структурных формул **I–V** и **XI(A)–XIV** и дополнительное терапевтическое средство может быть введено в любом порядке в течение около 24 часов друг за другом, в течение около 16 часов друг за другом, в течение около 8 часов друг за другом, в течение около 4 часов друг за другом, в течение около 1 часа друг за другом или в течение около 30 минут друг за другом.

Кроме того, в частности, основное лекарственное средство (например, профилактическое или терапевтическое средство, такое как соединение по изобретению) может быть введено за (например, 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель до), сопутствующе с или после (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) введения дополнительного лекарственного средства (например, профилактического или терапевтического средства, такого как противоопухолевое средство) субъекту.

Понятно, что способ совместного введения основного

количества соединения любой из структурных формул **I–V** и **XI(A)–XIV** и дополнительного количества вспомогательного терапевтического средства может обеспечить усиленный или синергетический терапевтический эффект, где эффект совместного введения является более значительным, чем аддитивный эффект, который получают от раздельного введения основного количества соединения любой из структурных формул **I–V** и **XI(A)–XIV** и дополнительного количества вспомогательного терапевтического средства.

Используемый в настоящем документе термин “синергетический” относится к сочетанию соединения по изобретению и другого терапевтического средства (например, профилактического или терапевтического средства), которое является более эффективным, чем аддитивные эффекты терапевтических средств. Синергетический эффект сочетания терапевтических средств (например, сочетание профилактических или терапевтических средств) может позволить применение более низких доз одного или нескольких терапевтических средств и/или снизить частоту введения субъекту указанных терапевтических средств. Возможность применения более низких доз терапевтического средства (например, профилактического или терапевтического средства) и/или снижение частоты введения указанного терапевтического средства, может снизить токсичность, связанную с введением указанного терапевтического средства субъекту без снижения эффективности указанного терапевтического средства при профилактике, контроле или лечении расстройства. Кроме того, синергетический эффект может привести к улучшенной эффективности средств при предупреждении, контроле или лечении расстройства. И наконец, синергетический эффект сочетания терапевтических средств (например, сочетание профилактических или терапевтических средств) может устранить или ослабить вредные или нежелательные побочные эффекты, связанные с применением того или иного терапевтического средства отдельно.

В случае, когда комбинированное терапевтическое средство использует соединения по настоящему изобретению любой из

структурных формул **I-V** и **XI(A)-XIV** в сочетании с вакциной против гриппа, оба терапевтических средства могут быть введены таким образом, чтобы период времени между каждым введением мог быть более длительным (например, дни, недели или месяцы).

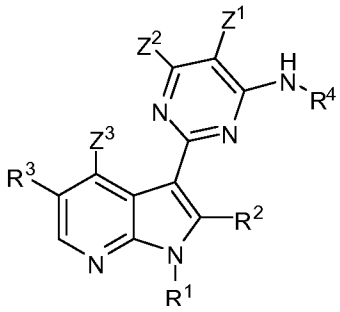
Наличие синергетического эффекта может быть определено, используя подходящие методы оценки взаимодействия лекарственных средств. Подходящие методы включают, например, уравнение Sigmoid-Emax (Holford, N.H.G. and Scheiner, L.B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981)), уравнение аддитивности Loewe (Loewe, S. and Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926)) и уравнение усредненной эффективности (Chou, T.C. and Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984)). Каждое уравнение, указанное выше, может быть применено с экспериментальными данными для построения соответствующего графика, для помощи в оценке эффектов сочетания терапевтических средств. Соответствующие графики, связанные с указанными выше уравнениями, представляют собой кривую зависимости эффекта от концентрации, изоболограмму и кривую индекса сочетания, соответственно.

Конкретные примеры веществ, которые могут быть введены совместно с соединением, описанным в настоящем документе, включают ингибиторы нейраминидазы, такие как осельтамивир (Tamiflu®) и Zanamivir (Rlenza®), блокаторы ионных каналов вируса (M2 белок), такие как амантадин (Symmetrel®) и римантадин (Flumadine®) и противовирусные препараты, описанные в WO 2003/015798, включая T-705, находящийся в процессе разработки японской компанией Toyama Chemical. (См. также Ruruta et al., Antiviral Reasearch, 82: 95-102 (2009), “T-705 (флавипиравир) родственные соединения: новые широкого спектра ингибиторы РНК вирусных инфекций”). В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе соединения могут быть введены совместно с обычной вакциной против гриппа.

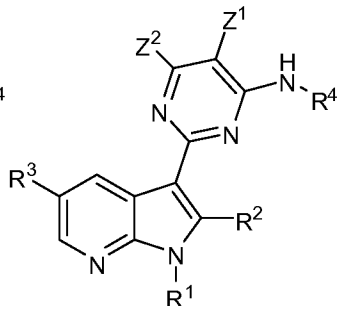
Соединения по изобретению

В другом аспекте настоящее изобретение в основном касается соединений. В одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение в целом относится к соединениям,

представленным структурной формулой **(IA)** или **(I)** или их фармацевтически приемлемым солям:



(**IA**)

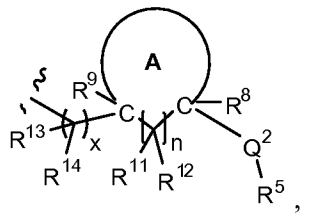


(**I**).

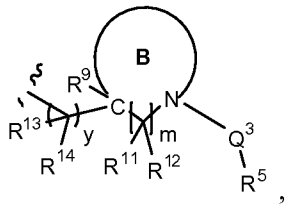
Первая подгруппа переменных структурных формул **(I)** и **(IA)** соединений по изобретению является следующей:

R^1 представляет собой -H, C_1-C_6 алкил, $-S(O)_2-R''$ или $-C(O)OR''$. В частности, R^1 представляет собой -H или $S(O)_2-R''$. В частности, R^1 представляет собой -H или $-S(O)_2-$(фенил), где фенил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 галогеналкил. Более конкретно, фенил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей $-CH_3$ и $-CF_3$ (например, в пара-положении). В частности, R^1 представляет собой -H или C_{1-6} алкил. В частности, R^1 представляет собой -H.

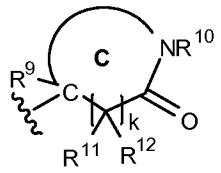
R^4 представляет собой:



(**A**),

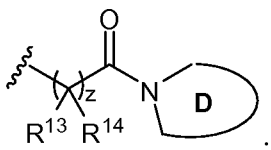


(**B**),



(**C**)

или



(**D**).

R'' независимо представляет собой i) C_1-C_6-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями,

независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксил, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила$)_2$, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси; или ii) C_3-C_6 карбоциклическую группу, 5-6-членную гетероарильную группу или фенильную группу, каждая из которых необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, нитро, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила$)_2$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 цианоалкила, C_1-C_6 гидроксиалкила, C_2-C_6 алкоксиалкила, C_1-C_6 аминоалкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси. В частности, R'' независимо представляет собой необязательно замещенную 5-6-членную гетероарильную группу или необязательно замещенную фенильную группу. В частности, R'' независимо представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила.

Значения Z^1, Z^2, Z^3, Q^1, Q^2, Q^3, Y^1, кольца **A**-**D**, R*, R, R', R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^a, R^b, R^c, R^d, J^A, J^B, J^{C1}, J^{D1} и J^{E1}, включая конкретные значения и их заместители, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)** в способах по изобретению.

Значение p независимо равно 1, 2, 3 или 4. В частности, p независимо равен 1 или 2.

Когда кольца **A** и **B** являются 3-6-членными, n и m, каждый независимо, равны 0 или 1; и k независимо представляет собой 0, 1 или 2. Альтернативно, когда кольца **A** и **B** являются 7-10-членными, n и m, каждый независимо, равны 0, 1 или 2; и k независимо представляет собой 0, 1 или 2.

Значения x и y, каждое независимо, равны 0, 1 или 2.

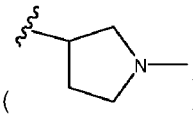
Значение z равно 1 или 2.

Имеется условие, что если Y^1 представляет собой связь, тогда R^5 не представляет собой ни -H, ни незамещенную C_1-C_6

алифатическую группу. В частности, когда Y^1 представляет собой связь, тогда R^5 представляет собой замещенную C_1-C_6 алифатическую группу; необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл; необязательно замещенную 6-10-членную карбоциклическую арильную группу; необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл; или необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу. В частности, C_1-C_6 алифатическая группа, представленная R^5, является замещенной одним или несколькими заместителями J^{C1}, где J^{C1} независимо выбран из необязательно замещенного C_3-C_8 неароматического карбоцикла; необязательно замещенной 6-10-членной карбоциклической арильной группы; необязательно замещенного 4-8-членного неароматического гетероцикла; необязательно замещенной 5-10-членнаяой гетероарильной группы; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2N(R)R^b$; $-NRSO_2R^b$ и $-NRSO_2NRR^b$; или, необязательно, два J^{C1} и два J^{D1}, соответственно, вместе с атомами, к которым они присоединены, независимо образуют 5-7-членное кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1} и конденсированы с соответствующим кольцом, к которому они присоединены.

Имеется условие, что если Q^2 и Q^3, каждый и независимо, обозначают связь, тогда R^5 представляет собой необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл; необязательно замещенную 6-10-членную карбоциклическую арильную группу; необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл; или необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу. В частности, когда Q^2 и Q^3, каждый и независимо, представляют собой связь, тогда R^5 представляет собой необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл; или необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл.

Альтернативно, имеется условие, что если кольца **A** и **B**, каждое и независимо, 5- или 6-членные, R^1 и R^2, оба,

представляют собой -H, R^3 представляет собой -Cl, Z^2 представляет собой -H и Z^1 представляет собой -F, тогда Q^2-R^5 и Q^3-R^5, соответственно, не являются -H; и имеется условие, что кольцевая группа **B**-Q^3-R^5 не представляет собой *N*-метил-3-пирролидинил ().

Второй подгруппой переменных структурных формул **(IA)** и **(I)** соединений по изобретению является следующая:

R^2 представляет собой -H или $-CH_3$.

R^3 представляет собой -H, -Cl, -F, -Br, -CN, $-CF_3$, $-O(C_1-C_4$ алкил), -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкил) или $-N(C_1-C_4$ алкил$)_2$.

R^4 выбран из формул **A**-**D**, указанных выше.

Значения остальных переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Третья подгруппа переменных структурной формулы **I** соединений по изобретению является следующей:

R^2 представляет собой -H или $-CH_3$.

R^3 представляет собой -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$ или $-N(CH_3)_2$.

R^4 выбран из формул **A**-**D**, указанных выше.

Значения остальных переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Четвертая подгруппа переменных структурных формул **(IA)** и **(I)** соединений по изобретению является следующей:

R^2 представляет собой -H или $-CH_3$.

R^3 представляет собой -H, -F или -Cl.

R^4 выбран из формул **A**-**D**, указанных выше.

Значения остальных переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Пятая подгруппа переменных структурных формул **(IA)** и **(I)** соединений по изобретению является следующей:

R^2 представляет собой -H.

R^3 представляет собой -H или -Cl.

R^4 выбран из формул **A-D**, указанных выше.

Значения остальных переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Шестая подгруппа переменных структурных формул **(IA)** и **(I)** соединений по изобретению является следующей:

каждый из R^2, R^3 и R^4 независимо имеет значения, описанные в первой подгруппе, второй подгруппе, третьей подгруппе, четвертой подгруппе или пятой подгруппе переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Z^1 представляет собой -H, C_1-C_6 алкил, -O(C_1-C_6 алкил), -F, -Cl, -CN, -CO_2H, -CO_2(C_1-C_6 алкил), -$CONH_2$, -CONH(C_1-C_6 алкил) или -CON(C_1-C_6 алкил)$_2$; и Z^2 представляет собой -H, C_1-C_6 алкил, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкил) или -N(C_1-C_6 алкил)$_2$; где каждая из указанных алкильных групп (например, представленная как C_1-C_6 алкил, -O(C_1-C_6 алкил), -CO_2(C_1-C_6 алкил), -NH(C_1-C_6 алкил) и -N(C_1-C_6 алкил)$_2$) необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -NH_2, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Значения остальных переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Седьмая подгруппа переменных структурных формул **(IA)** и **(I)** соединений по изобретению является следующей:

Каждый из R^2, R^3 и R^4 независимо имеет значения, описанные в первой подгруппе, второй подгруппе, третьей подгруппе, четвертой подгруппе или пятой подгруппе переменных структурных

формул **(IA)** и **(I)**.

Z^1 представляет собой -H, -F, -Cl, $-CF_3$, C_1-C_4 алкил, -O(C_1-C_4 алкил) или -CN; и Z^2 представляет собой -H, C_1-C_6 алкил, -O(C_1-C_6 алкил), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 алкил) или -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, где каждая из указанных алкильных групп (например, представленная как C_1-C_6 алкил, -O(C_1-C_6 алкил), -NH(C_1-C_6 алкил) и -N(C_1-C_6 алкил)$_2$) необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Значения остальных переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных.

Восьмая подгруппа переменных структурных формул **(IA)** и **(I)** соединений по изобретению является следующей:

каждый из R^2, R^3 и R^4 независимо имеет значения, описанные в первой подгруппе, второй подгруппе, третьей подгруппе, четвертой подгруппе, или пятой подгруппе переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Z^1 представляет собой -H, -F, -Cl, C_1-C_4 галогеналкил (например, $-CF_3$), C_1-C_4 алкил, -O(C_1-C_4 алкил) или -CN.

Z^2 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Значения остальных переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**, включая конкретные значения и ограничивающие условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных.

Девятая подгруппа переменных структурных формул **(IA)** и **(I)** соединений по изобретению является следующей:

каждый из R^2, R^3 и R^4 независимо имеет значения, описанные

для первой подгруппы, второй подгруппы, третьей подгруппы, четвертой подгруппы или пятой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Z^1 представляет собой -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-CH_3$ или -CN.

Z^2 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Значения остальных переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

В десятой подгруппе переменных структурных формул **(IA)** и **(I)** соединений по изобретению, переменные структурных формул **(IA)** и **(I)**, включая конкретные значения, являются, каждая и независимо, такими, как описано выше для первой, второй, третьей, четвертой, пятой, шестой, седьмой, восьмой или девятой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**; и, когда это приемлемо:

каждый R* независимо представляет собой i) -H; ii) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси; или iii) 3-7-членное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила), C_1-C_4 алкокси и C_1-C_6 алкила, где каждый алкил независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4

алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси; и

R и R′, каждый независимо, представляют собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила)$_2$ и $-O(C_1-C_6$ алкила); или, необязательно, R′ вместе с R^5 и атомом азота, к которому они присоединены, образует 5-7-членное неароматическое гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями J^{D1}; и

R′′ независимо представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила.

В одиннадцатой подгруппе переменных структурных формул **(IA)** и **(I)** соединений по изобретению, переменные структурных формул **(IA)** и **(I)**, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой, второй, третьей, четвертой, пятой, шестой, седьмой, восьмой, девятой или десятой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**; и, когда это приемлемо,

при условии, что если Y^1 представляет собой связь, тогда R^5 представляет собой замещенную C_1-C_6 алифатическую группу; необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл; необязательно замещенную 6-10-членную карбоциклическую арильную группу; необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл или необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу; и

при условии, что если Q^2 и Q^3, каждый и независимо, обозначают связь, тогда R^5 представляет собой необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл; необязательно замещенную 6-10-членную карбоциклическую арильную группу; необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл или необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу.

В двенадцатой подгруппе переменных структурных формул **(IA)** и **(I)** соединений по изобретению переменные структурных формул

(IA) и **(I)**, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, описанными выше для одиннадцатой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**; и C_1-C_6 алифатическая группа, представленная R^5, когда Y^1 представляет собой связь, является замещенной одним или несколькими заместителями J^{C1}, где J^{C1} независимо выбран из необязательно замещенного C_3-C_8 неароматического карбоцикла; необязательно замещенной 6-10-членной карбоциклической арильной группы; необязательно замещенного 4-8-членного неароматического гетероцикла; необязательно замещенной 5-10-членной гетероарильной группы; -OR^b; -SR^b; -$S(O)R^a$; -SO_2R^a; -NR^bR^c; -$C(O)R^b$; -$C(O)OR^b$; -$OC(O)R^b$; -$NRC(O)R^b$; -$C(O)NR^bR^c$; -$NRC(O)NR^bR^c$; -$NRC(O)OR^b$; -$OCONR^bR^c$; -$C(O)NRCO_2R^b$; -$NRC(O)NRCO_2R^b$; -$C(O)NR(OR^b)$; -$SO_2NR^cR^b$; -$NRSO_2R^b$ и -$NRSO_2NR^cR^b$; или, необязательно, два J^{C1} и два J^{D1}, соответственно, вместе с атомами, к которым они присоединены, независимо образуют 5-7-членное кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1} и конденсировано с соответствующим кольцом, к которому они присоединены.

Тринадцатая подгруппа переменных структурных формул **(IA)** и **(I)** является следующей:

каждый из J^A и J^B независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо и Q^1-R^5; или, необязательно, два J^A и два J^B, соответственно, вместе с атомом(ами), к которому(ым) они присоединены, независимо образуют 5-7-членное кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1} и конденсировано с кольцом, к которому они присоединены.

Q^1 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, -SO_2-, -SO_2NR'-, -$NRSO_2$- или -$NRSO_2$NR'- или -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-.

Каждый из J^{C1} и J^{D1} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, R^a, -OR^b, -SR^b, -$S(O)R^a$, -SO_2R^a, -NR^bR^c, -$C(O)R^b$, -$C(O)OR^b$, -$OC(O)R^b$, -$NRC(O)R^b$, -$C(O)NR^bR^c$, -$NRC(O)NR^bR^c$, -$NRC(O)OR^b$, -$OCONR^bR^c$, -$C(O)NRCO_2R^b$, -$NRC(O)NRC(O)OR^b$, -$C(O)NR(OR^b)$, -$SO_2NR^cR^b$, -$NRSO_2R^b$ и -$NRSO_2NR^cR^b$, или,

необязательно, два J^{C1} и два J^{D1}, соответственно, вместе с атомами, к которым они присоединены, независимо образуют 5-7-членное кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1} и конденсировано с соответствующим кольцом, к которому они присоединены.

Значения остальных переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой, второй, третьей, четвертой, пятой, шестой, седьмой, восьмой, девятой, десятой, одиннадцатой или двенадцатой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

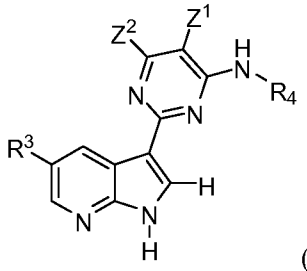
В четырнадцатой подгруппе переменных структурных формул **(IA)** и **(I)** значения переменных являются независимо такими, как описано выше для семнадцатой группы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

В пятнадцатой подгруппе переменных структурных формул **(IA)** и **(I)** значения переменных независимо являются такими, как описано выше для восемнадцатой группы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

В шестнадцатой подгруппе переменных структурных формул **(IA)** и **(I)** значения переменных независимо являются такими, как описано выше для девятнадцатой группы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения представлены структурной формулой **(IA)** или **(I)** или их фармацевтически приемлемыми солями, где R^1 представляет собой -H или C_{1-6} алкил и где значения остальных переменных являются независимо такими, как описано выше для любой из подгрупп переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

В другом варианте осуществления изобретения настоящее изобретение главным образом относится к соединениям, представленным структурной формулой **VI**, или их фармацевтически приемлемым солям.



(**VI**).

Первая подгруппа переменных структурной формулы **VI** соединений по данному изобретению является следующей:

Z^1 представляет собой -H, C_1-C_6 алкил, -O(C_1-C_6 алкил), -F, -Cl, -CN, -CO_2H, -CO_2(C_1-C_6 алкил), -$CONH_2$, -CONH(C_1-C_6 алкил) или -CON(C_1-C_6 алкил)$_2$, где каждая из указанных алкильных групп (например, представленные группой C_1-C_6 алкил, -O(C_1-C_6 алкил), -CO_2(C_1-C_6 алкил), -CONH(C_1-C_6 алкил) и -CON(C_1-C_6 алкил)$_2$) необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Z^2 представляет собой -H, C_1-C_6 алкил, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкил) или -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, где каждая из указанных алкильных групп (например, представленной как C_1-C_6 алкил, -O(C_1-C_6 алкил), -NH(C_1-C_6 алкил) и -N(C_1-C_6 алкил)$_2$) необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Значения остальных переменных структурной формулы **VI**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Второй подгруппой переменных структурной формулы **VI** соединений по данному изобретению является следующая:

Z^1 представляет собой -H, C_1-C_6 алкил, -O(C_1-C_6 алкил), -F, -Cl, -CN, -CO_2H, -CO_2(C_1-C_6 алкил), -$CONH_2$, -CONH(C_1-C_6 алкил) или

-CON(C_1-C_6 алкил)$_2$, где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Z^2 представляет собой -H, C_1-C_6 алкил, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкил) или -N(C_1-C_6 алкил)$_2$;

где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

R^3 представляет собой -H, -Cl, -F, -Br, -CN, -CF_3, -O(C_1-C_4 алкил), -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_4 алкил) или -N(C_1-C_4 алкил)$_2$.

Значения остальных переменных структурной формулы **VI**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Третья подгруппа переменных структурной формулы **VI** соединений по данному изобретению является следующей:

Z^1 представляет собой -H, C_1-C_6 алкил, -O(C_1-C_6 алкил), -F, -Cl, -CN, -CO_2H, -CO_2(C_1-C_6 алкил), -$CONH_2$, -CONH(C_1-C_6 алкил) или -CON(C_1-C_6 алкил)$_2$, где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Z^2 представляет собой -H, C_1-C_6 алкил, -O(C_1-C_6 алкил), -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкил) или -N(C_1-C_6 алкил)$_2$;

где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6

алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

R^3 представляет собой -H, -F, -Cl, -CF_3, -NH_2, -NH(CH_3) или -N(CH_3)$_2$. В частности, R^3 представляет собой -H, -Cl или -F. В частности, R^3 представляет собой Cl.

Значения остальных переменных структурной формулы **VI**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

В четвертой подгруппе переменных структурной формулы **VI** соединений по данному изобретению значения переменных структурной формулы **VI**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

В пятой подгруппе переменных структурной формулы **VI** соединений по данному изобретению значения переменных структурной формулы **VI**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой, второй, третьей или четвертой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**; и, когда это приемлемо,

при условии, что если Q^2-R^5 представляет собой -OR^5 или -NR'R^5, тогда кольцо **A** дополнительно замещено одним или несколькими заместителями J^A, отличными от -H; и

при условии, что если Q^3 представляет собой -C(O)-, тогда R^5 представляет собой замещенную C_1-C_6 алифатическую группу; необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл; необязательно замещенную 6-10-членную карбоциклическую арильную группу; необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл; или необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу.

В шестой подгруппе переменных структурной формулы **VI** соединений по данному изобретению значения переменных структурной формулы **VI**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как

описано выше для пятой подгруппы; и C_1-C_6 алифатическая группа, представленная R^5, когда Q^3 представляет собой -C(O)-, является замещенной одним или несколькими заместителями J^{C1}, где J^{C1} независимо выбран из необязательно замещенного C_3-C_8 неароматического карбоцикла; необязательно замещенной 6-10-членной карбоциклической арильной группы; необязательно замещенного 4-8-членного неароматического гетероцикла; необязательно замещенной 5-10-членной гетероарильной группы; -OR^b; -SR^b; -$S(O)R^a$; -SO_2R^a; -NR^bR^c; -$C(O)R^b$; -$C(O)OR^b$; -$OC(O)R^b$; -$NRC(O)R^b$; -$C(O)NR^bR^c$; -$NRC(O)NR^bR^c$; -$NRC(O)OR^b$; -$OCONR^bR^c$; -$C(O)NRCO_2R^b$; -$NRC(O)NRCO_2R^b$; -$C(O)NR(OR^b)$; -$SO_2NR^cR^b$; -$NRSO_2R^b$ и -$NRSO_2NR^cR^b$; или, необязательно, два J^{C1} и два J^{D1}, соответственно, вместе с атомами, к которым они присоединены, независимо образуют 5-7-членное кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1} и конденсировано с соответствующим кольцом, к которому они присоединены.

В седьмой подгруппе переменных структурной формулы **VI** соединений по данному изобретению значения переменных структурной формулы **VI**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой, второй, третьей или четвертой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**; и, когда это приемлемо,

при условии, что если Y^1 представляет собой связь, тогда R^5 представляет собой замещенную C_1-C_6 алифатическую группу; необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл; необязательно замещенную 6-10-членную карбоциклическую арильную группу; необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл или необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу; и

при условии, что если Q^2 и Q^3, каждый и независимо, обозначают связь, тогда R^5 представляет собой необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл; необязательно замещенную 6-10-членную карбоциклическую арильную группу; необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл

или необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу.

В восьмой подгруппе переменных структурной формулы **VI** соединений по данному изобретению значения переменных структурной формулы **VI**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для седьмой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**; и

C_1-C_6 алифатическая группа, представленная R^5, когда Y^1 представляет собой связь, является замещенной одним или несколькими заместителями J^{C1}, где J^{C1} независимо выбран из необязательно замещенного C_3-C_8 неароматического карбоцикла; необязательно замещенной 6-10-членной карбоциклической арильной группы; необязательно замещенного 4-8-членного неароматического гетероцикла; необязательно замещенной 5-10-членной гетероарильной группы; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$ и $-NRSO_2NR^cR^b$; или, необязательно, два J^{C1} и два J^{D1}, соответственно, вместе с атомами, к которым они присоединены, независимо образуют 5-7-членное кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1} и конденсировано с соответствующим кольцом, к которому они присоединены.

В девятой подгруппе переменных структурной формулы **VI** соединений по данному изобретению значения переменных структурной формулы **VI**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой, второй, третьей или четвертой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**; и, когда это приемлемо,

при условии, что если Q^2-R^5 представляет собой $-OR^5$ или $-NR'R^5$, тогда кольцо **A** дополнительно замещено одним или несколькими заместителями J^A, отличными от -H;

при условии, что если Q^3 представляет собой -C(O)-, тогда R^5 представляет собой замещенную C_1-C_6 алифатическую группу;

необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл; необязательно замещенную 6-10-членную карбоциклическую арильную группу; необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл или необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу;

при условии, что если Y^1 представляет собой связь, тогда R^5 представляет собой замещенную C_1-C_6 алифатическую группу; необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл; необязательно замещенную 6-10-членную карбоциклическую арильную группу; необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл или необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу; и

при условии, что если Q^2 и Q^3, каждый и независимо, обозначают связь, тогда R^5 представляет собой необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл; необязательно замещенную 6-10-членную карбоциклическую арильную группу; необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл или необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу.

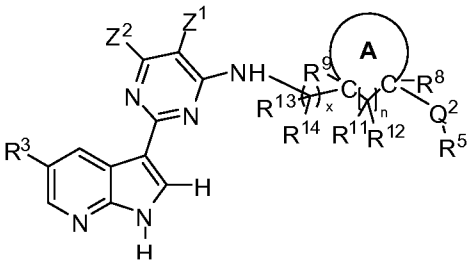
В десятой подгруппе переменных структурной формулы **VI** соединений по данному изобретению значения переменных структурной формулы **VI**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для девятой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**; и

когда Q^3 представляет собой -C(O)- или Y^1 представляет собой связь, C_1-C_6 алифатическая группа, представленная R^5, является замещенной одним или несколькими заместителями J^{C1}, где J^{C1} независимо выбран из необязательно замещенного C_3-C_8 неароматического карбоцикла; необязательно замещенной 6-10-членной карбоциклической арильной группы; необязательно замещенного 4-8-членного неароматического гетероцикла; необязательно замещенной 5-10-членной гетероарильной группы; -OR^b; -SR^b; -S(O)R^a; -SO_2R^a; -NR^bR^c; -C(O)R^b; -C(O)OR^b; -OC(O)R^b; -NRC(O)R^b; -C(O)NR^bR^c; -NRC(O)NR^bR^c; -NRC(O)OR^b; -$OCONR^bR^c$; -C(O)$NRCO_2R^b$; -NRC(O)$NRCO_2R^b$; -C(O)NR(OR^b); -$SO_2NR^cR^b$; -$NRSO_2R^b$ и -

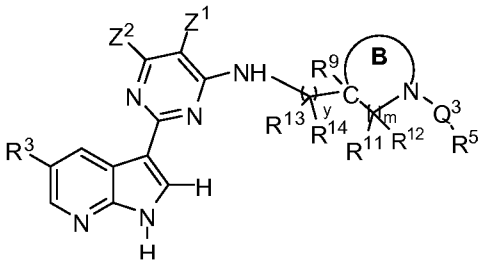
$NRSO_2NR^cR^b$; или, необязательно, два J^{C1} и два J^{D1}, соответственно, вместе с атомами, к которым они присоединены, независимо образуют 5-7-членное кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1} и конденсировано с соответствующим кольцом, к которому они присоединены.

В одиннадцатой подгруппе переменных структурной формулы **VI** значения переменных структурной формулы **VI**, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для тринадцатой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

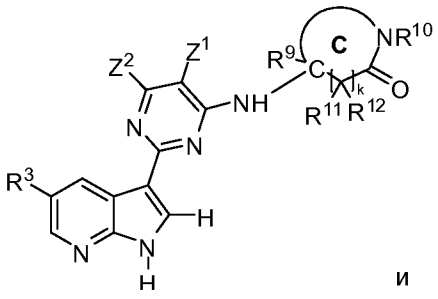
В другом варианте осуществления изобретения настоящее изобретение главным образом относится к соединениям, представленных любой из структурных формул **II**, **III**, **IV** и **V**, или их фармацевтически приемлемым солям:



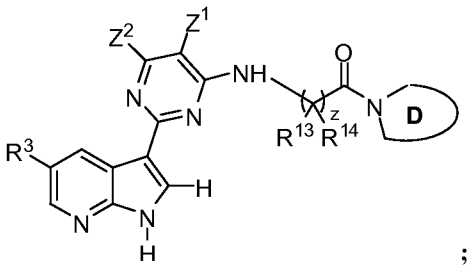
;



(II) **(III)**



и



;

(IV) **(V)**,

Первая подгруппа переменных структурных формул **II**, **III**, **IV** и **V** соединений по изобретению является следующей:

каждый Q^2 независимо представляет собой -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR'-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2NR'-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

Каждый Q^3 независимо представляет собой -C(O)-, $-CO_2-$, -

C(O)NR'-, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, -C(O)NRC(O)O- или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

Z^1 представляет собой -H, -F, -Cl, C_1-C_4 галогеналкил (например, $-CF_3$), C_1-C_4 алкил, $-O(C_1$-C_4 алкил) или -CN.

Z^2 представляет собой -H, C_1-C_6 алкил, $-O(C_1$-C_6 алкил), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкил) или $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила$)_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

R^3 представляет собой -H, -Cl, -F, -Br, -CN, $-CF_3$, $-O(C_1$-C_4 алкил), -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкил) или $-N(C_1$-C_4 алкил$)_2$. В частности, R^3 представляет собой -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$ или $-N(CH_3)_2$. В частности, R^3 представляет собой -H, -Cl или -F. В частности, R^3 представляет собой -Cl.

Каждый R и R' независимо представляет собой -H или C_1-C_6 алкил.

Определения колец **A**-**D** формул **II**-**V**, включая конкретные переменные, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой группы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**, где каждое из колец **A**-**D** независимо представляет собой необязательно замещенное 4-7-членное кольцо.

Значения остальных переменных структурных формул **II**-**V**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Второй подгруппой переменных структурных формул **II**, **III**, **IV** и **V** соединений по изобретению является следующая:

Z^1 представляет собой -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-CH_3$ или -CN.

Z^2 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила$)_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Значения остальных переменных структурных формул **II-V**, включая конкретные значения и определенные условия, каждое и независимо являются такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **II-V**.

Третья подгруппа переменных структурных формул **II**, **III**, **IV** и **V** соединений по изобретению является следующей:

Z^1 представляет собой -H, -F, или -CN.

Z^2 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Значения остальных переменных структурных формул **II-V**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **II-V**.

Четвертая подгруппа переменных структурных формул **II**, **III**, **IV** и **V** соединений по изобретению является следующей:

Z^1 представляет собой -H, -F или -CN.

Z^2 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

R^3 представляет собой -H, -Cl или -F.

Значения остальных переменных структурных формул **II-V**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **II-V**.

Пятая подгруппа переменных структурных формул **II**, **III**, **IV** и **V** соединений по изобретению является следующей:

Z^1 представляет собой -H, -F или -CN.

Z^2 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо

выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила$)_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

R^3 представляет собой -H, -Cl, -F, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$.

R^6 и R^7, каждый независимо, представляют собой -H или $-CH_3$ или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

Каждый R^8 независимо представляет собой -H, галоген, циано, гидрокси, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 гидроксиалкил, C_2-C_4 алкоксиалкил, $-O(C_1$-C_4 алкил), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкил) или $-N(C_1$-C_4 алкил$)_2$.

Каждый R^9 независимо представляет собой -H или $-CH_3$.

R^{11} и R^{12}, каждый независимо, представляют собой -H или $-CH_3$.

R^{13} и R^{14}, каждый независимо, представляют собой -H или $-CH_3$, или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

Значения остальных переменных структурных формул **II-V**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **II-V**.

Шестая подгруппа переменных структурных формул **II**, **III**, **IV** и **V** соединений по изобретению является следующей:

Z^1 представляет собой -H, -F или -CN.

Z^2 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила$)_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

R^3 представляет собой -H, -Cl или -F.

R^6 и R^7, каждый независимо, представляют собой -H или $-CH_3$ или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

Каждый R^8 независимо представляет собой -H, галоген, циано, гидрокси, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 гидроксиалкил, C_2-C_4 алкоксиалкил, -O(C_1-C_4 алкил), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкил) или -N(C_1-C_4 алкил)$_2$.

Каждый R^9 независимо представляет собой -H или $-CH_3$.

R^{11} и R^{12}, каждый независимо, представляют собой -H или $-CH_3$.

R^{13} и R^{14}, каждый независимо, представляют собой -H или $-CH_3$ или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

Значения остальных переменных структурных формул **II-V**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **II-V**.

В седьмой подгруппе переменных структурных формул **II-V** соединений по изобретению значения переменных, за исключением R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13} и R^{14}, структурных формул **II-V**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой, второй, третьей или четвертой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

R^6 и R^7, каждый независимо, представляют собой -H или -C_1-C_4 алкил или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

Каждый R^8 независимо представляет собой -H, галоген, циано, гидрокси, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 гидроксиалкил, C_2-C_4 алкоксиалкил, -O(C_1-C_4 алкил), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкил) или -N(C_1-C_4 алкил)$_2$.

Каждый R^9 независимо представляет собой -H или -C_1-C_4 алкил.

R^{11} и R^{12}, каждый независимо, представляют собой -H или -C_1-C_4 алкил.

R^{13} и R^{14}, каждый независимо, представляют собой -H или -C_1-C_4 алкил или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо

В восьмой подгруппе переменных структурных формул **II-V**

соединений по изобретению значения переменных структурных формул **II-V**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

В девятой подгруппе переменных структурных формул **II-V** соединений по изобретению значения переменных структурных формул **II-V**, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой, второй, третьей, четвертой, пятой, шестой, седьмой или восьмой подгруппы переменных структурных формул **II-V**; и, когда это приемлемо,

при условии, что если Q^2-R^5 представляет собой $-OR^5$ или $-NR'R^5$, тогда кольцо **A** дополнительно замещено одним или несколькими заместителями J^A, отличными от -H; и

при условии, что если Q^3 представляет собой -C(O)-, тогда R^5 представляет собой замещенную C_1-C_6 алифатическую группу; необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл; необязательно замещенную 6-10-членную карбоциклическую арильную группу; необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл или необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу.

В десятой подгруппе переменных структурных формул **II-V** соединений по изобретению значения переменных структурных формул **II-V**, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для девятой подгруппы переменных структурных формул **II-V**; и, где это приемлемо,

когда Q^3 представляет собой -C(O)-, C_1-C_6 алифатическая группа, представленная R^5, является замещенной одним или несколькими заместителями J^{C1}, где J^{C1} независимо выбран из необязательно замещенного C_3-C_8 неароматического карбоцикла; необязательно замещенной 6-10-членной карбоциклической арильной группы; необязательно замещенного 4-8-членного неароматического гетероцикла; необязательно замещенной 5-10-членной гетероарильной группы; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$;

$-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$ и $-NRSO_2NR^cR^b$; или, необязательно, два J^{C1} и два J^{D1}, соответственно, вместе с атомами, к которым они присоединены, независимо образуют 5-7-членное кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1} и конденсировано с соответствующим кольцом, к которому они присоединены.

В одиннадцатой подгруппе переменных структурных формул **II-V** соединений по изобретению значения переменных структурных формул **II-V**, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой, второй, третьей, четвертой, пятой, шестой, седьмой или восьмой подгруппы переменных структурных формул **II-V**; и, когда это приемлемо,

при условии, что если Y^1 представляет собой связь, тогда R^5 представляет собой замещенную C_1-C_6 алифатическую группу; необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл; необязательно замещенную 6-10-членную карбоциклическую арильную группу; необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл или необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу; и

при условии, что если Q^2 и Q^3, каждый и независимо, обозначают связь, тогда R^5 представляет собой необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл; необязательно замещенную 6-10-членную карбоциклическую арильную группу; необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл или необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу.

В двенадцатой подгруппе переменных структурных формул **II-V** соединений по изобретению значения переменных структурных формул **II-V**, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для одиннадцатой подгруппы переменных структурных формул **II-V**; и, где это приемлемо,

когда Y^1 представляет собой связь, C_1-C_6 алифатическая группа, представленная R^5, является замещенной одним или несколькими заместителями J^{C1}, где J^{C1} независимо выбран из необязательно замещенного C_3-C_8 неароматического карбоцикла;

необязательно замещенной 6-10-членной карбоциклической арильной группы; необязательно замещенного 4-8-членного неароматического гетероцикла; необязательно замещенной 5-10-членной гетероарильной группы; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$ и $-NRSO_2NR^cR^b$; или, необязательно, два J^{C1} и два J^{D1}, соответственно, вместе с атомами, к которым они присоединены, независимо образуют 5-7-членное кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1} и конденсировано с соответствующим кольцом, к которому они присоединены.

В тринадцатой подгруппе переменных структурных формул **II-V** соединений по изобретению значения переменных структурных формул **II-V**, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой, второй, третьей, четвертой, пятой, шестой, седьмой или восьмой подгруппы переменных структурных формул **II-V**; и, когда это приемлемо,

при условии, что если Q^2-R^5 представляет собой $-OR^5$ или $-NR'R^5$, тогда кольцо **A** дополнительно замещено одним или несколькими заместителями J^A, отличными от -H;

при условии, что если Q^3 представляет собой -C(O)-, тогда R^5 представляет собой замещенную C_1-C_6 алифатическую группу; необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл; необязательно замещенную 6-10-членную карбоциклическую арильную группу; необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл или необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу;

при условии, что если Y^1 представляет собой связь, тогда R^5 представляет собой замещенную C_1-C_6 алифатическую группу; необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл; необязательно замещенную 6-10-членную карбоциклическую арильную группу; необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл или необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу; и

при условии, что если Q^2 и Q^3, каждый и независимо, обозначают связь, тогда R^5 представляет собой необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл; необязательно замещенную 6-10-членную карбоциклическую арильную группу; необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл или необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу.

В четырнадцатой подгруппе переменных структурных формул **II-V** соединений по изобретению значения переменных структурных формул **II-V**, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для тринадцатой подгруппы переменных структурных формул **II-V**; и, когда это приемлемо,

когда Q^3 представляет собой -C(O)- или Y^1 представляет собой связь, C_1-C_6 алифатическая группа, представленная R^5, является замещенной одним или несколькими заместителями J^{C1}, где J^{C1} независимо выбран из необязательно замещенного C_3-C_8 неароматического карбоцикла; необязательно замещенной 6-10-членной карбоциклической арильной группы; необязательно замещенного 4-8-членного неароматического гетероцикла; необязательно замещенной 5-10-членной гетероарильной группы; -OR^b; -SR^b; -$S(O)R^a$; -SO_2R^a; -NR^bR^c; -$C(O)R^b$; -$C(O)OR^b$; -$OC(O)R^b$; -$NRC(O)R^b$; -$C(O)NR^bR^c$; -$NRC(O)NR^bR^c$; -$NRC(O)OR^b$; -$OCONR^bR^c$; -$C(O)NRCO_2R^b$; -$NRC(O)NRCO_2R^b$; -$C(O)NR(OR^b)$; -$SO_2NR^cR^b$; -$NRSO_2R^b$ и -$NRSO_2NR^cR^b$; или, необязательно, два J^{C1} и два J^{D1}, соответственно, вместе с атомами, к которым они присоединены, независимо образуют 5-7-членное кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1} и конденсировано с соответствующим кольцом, к которому они присоединены.

Пятнадцатая подгруппа переменных структурных формул **II-V** является следующей:

каждый из J^A и J^B независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо и Q^1-R^5; или, необязательно, два J^A и два J^B, соответственно, вместе с атомом(ами), к которому(ым) они присоединены, независимо образуют 5-7-членное кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1} и

конденсировано с кольцом, к которому они присоединены.

Q^1 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

Q^2 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

Q^3 независимо представляет собой связь, -C(O)-, $-CO_2-$, -C(O)NR-, $-SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, -C(O)NRC(O)O- или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

R^5 представляет собой i) -H; ii) C_1-C_6 алифатическую группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями J^{C1}; iii) C_3-C_8 неароматическую карбоциклическую или 6-10-членную карбоциклическую арильную группу, каждая необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями J^{C1}; или iv) 4-8-членную неароматическую гетероциклическую или 5-10-членную гетероарильную группу, каждая необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями J^{D1}.

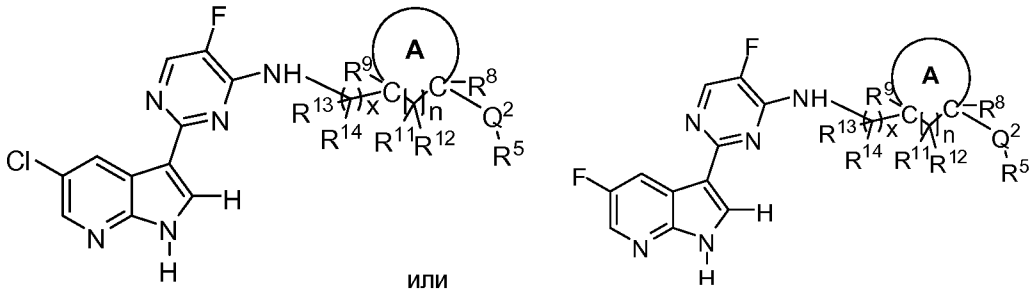
Каждый из J^{C1} и J^{D1} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$ и $-NRSO_2NR^cR^b$, или, необязательно, два J^{C1} и два J^{D1}, соответственно, вместе с атомами, к которым они присоединены, независимо образуют 5-7-членное кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1} и конденсировано с соответствующим кольцом, к которому они присоединены.

Кольцо **A** представляет собой C_3-C_8 неароматический карбоцикл, необязательно и независимо далее замещенный одним или несколькими заместителями J^A.

Значения остальных переменных структурных формул **II-V**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой,

второй, третьей, четвертой, пятой, шестой, седьмой, восьмой, девятой, десятой, одиннадцатой, двенадцатой, тринадцатой или четырнадцатой подгруппы переменных структурных формул **II-V.**

В другом варианте осуществления изобретения настоящее изобретение главным образом относится к соединениям структурной формулы **XI(A)** или **XI(B)** или их фармацевтически приемлемым солям.



(**XIA**) (**XIB**)

Первая подгруппа переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)** соединений по изобретению является следующей:

каждый Q^2 независимо представляет собой -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR'-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2NR'-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

Кольцо **A** представляет собой 5-7-членное неароматическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное еще одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила$)_2$, $-O(C_1-C_6$ алкила), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ алкила), $-C(O)N(C_1-C_6$ алкила$)_2$, $-C(O)(C_1-C_6$-алкила), $-OC(O)(C_1-C_6$ алкила), $-NHC(O)(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила$)C(O)(C_1-C_6$ алкила) и $-CO_2R^b$; где каждая из указанных алкильных и алкенильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси. В частности, кольцо **A** представляет собой 5-7-членное неароматическое карбоциклическое кольцо,

необязательно замещенное еще одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -O(C_1-C_4 алкила), -NH_2, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 алкила), -CO_2H и -CO_2(C_1-C_4 алкила), где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси. В частности, кольцо **A** представляет собой 5-7-членное карбоциклическое кольцо, необязательно дополнительно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, -NH_2, -NH(C_1-C_2 алкила), -NH(C_1-C_2 алкила)$_2$, C_1-C_2 алкила, C_1-C_2 галогеналкила, C_1-C_2 гидроксиалкила, C_2-C_4 алкоксиалкила, C_1-C_2 алкокси, C_1-C_2 гидроксиалкокси, C_1-C_2 галогеналкокси, C_2-C_4 алкоксиалкокси, -CO_2H и -CO_2(C_1-C_4 алкила).

R^6 и R^7, каждый независимо, представляют собой -H или -CH_3, или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

Каждый R^8 независимо представляет собой -H, галоген, циано, гидрокси, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 гидроксиалкил, C_2-C_4 алкоксиалкил, -O(C_1-C_4 алкил), -NH_2, -NH(C_1-C_4 алкил) или -N(C_1-C_4 алкил)$_2$.

Каждый R^9 независимо представляет собой -H или -CH_3.

R^{11} и R^{12}, каждый независимо, представляют собой -H или -CH_3.

R^{13} и R^{14}, каждый независимо, представляют собой -H или -CH_3 или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

Каждый R и R’ независимо представляет собой -H или C_1-C_6 алкил.

При условии, что если Q^2-R^5 представляет собой -OR^5 или -NR’R^5, тогда кольцо **A** дополнительно замещено одним или несколькими заместителями J^A, отличными от -H.

Значения остальных переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Второй подгруппой переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)** соединений по изобретению является следующая:

значения кольца **A**, Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13} и R^{14}, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**.

Переменная x равна 0 или 1 и переменная n равна 0 или 1.

Значения остальных переменных структурных формул **XI(A)** или **XI(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**.

Третья подгруппа переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)** соединений по изобретению является следующей:

значения кольца **A**, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x и n, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для второй подгруппы переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**.

Q^2 представляет собой -O-, -NR'-, -CO-, $-CO_2-$, -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2-$, -OCONR'-, $-NRSO_2-$, $-SO_2NR'-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$. В частности, Q^2 представляет собой -O-, -NH-, $-N(CH_3)-$, -C(O)-, $-CO_2-$, -C(O)NH-, $-C(O)N(CH_3)-$, -NHC(O)-, $-N(CH_3)C(O)-$, -NHC(O)NR'-, $-N(CH_3)C(O)NR'-$, $-NHCO_2-$, $-N(CH_3)CO_2-$, -OC(O)NR'-, $-NHSO_2-$, $-N(CH_3)SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-SO_2N(CH_3)-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

Значения остальных переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Четвертая подгруппа переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)** соединений по изобретению является следующей:

значения кольца **A**, Q^2, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x и n, включая конкретные значения и оговоренные условия,

являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для третьей подгруппе переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**,

R^5 независимо представляет собой i) -H; ii) C_1-C_6 алифатическую группу (например, C_1-C_6-алкильную или C_2-C_6 алкенильную группу), необязательно замещенную одним или несколькими заместителями J^{C1}; iii) C_3-C_8 неароматический карбоцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{C1}; iv) фенильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями J^{C1}; v) 4-8-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{D1}, или vi) 5-6-членное гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями J^{D1}.

Каждый J^{C1} и J^{D1} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$-, $-SO_2R^a$, $-NHR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-C(O)NHR^c$, $-NHC(O)NHR^c$, $-NHC(O)OR^b$, $-OCONHR^c$, $-NHC(O)NHC(O)OR^b$, $-N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)NHR^c$, $-N(CH_3)C(O)OR^b$, $-OCON(CH_3)R^c$, $-C(O)NHCO_2R^b$, $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, $-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$, $-NHSO_2R^b$, $-SO_2NHR^b$, $-SO_2N(CH_3)R^b$ и $-N(CH_3)SO_2R^b$.

Значения остальных переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Пятая подгруппа переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)** соединений по изобретению является следующей:

значения Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x и n, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для четвертой подгруппы переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**.

Кольцо **A** необязательно дополнительно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-O(C_1$-C_4 алкила), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$ и $-CO_2(C_1$-C_4 алкила), где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена

одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

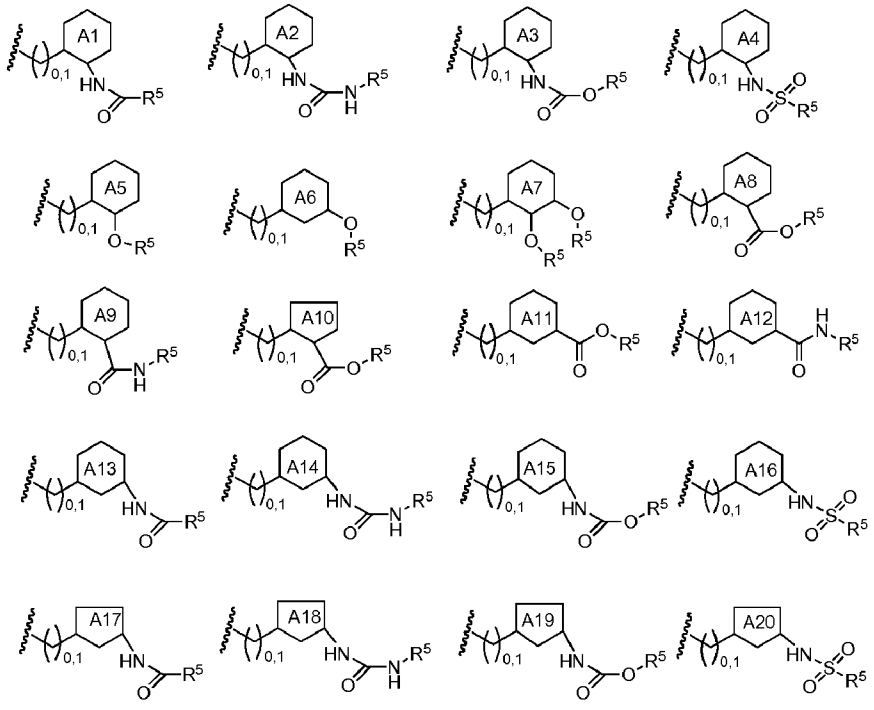
Имеется условие, что если Q^2-R^5 представляет собой $-OR^5$ или $-NR'R^5$, то кольцо **A** дополнительно замещено одним или несколькими заместителями J^A, отличными от -H.

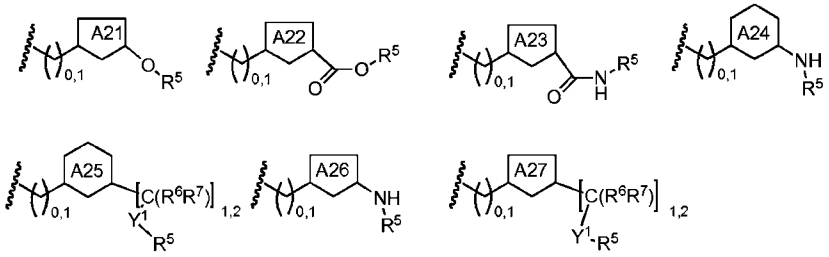
Значения остальных переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Шестая подгруппа переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)** соединений по изобретению является следующей:

значения Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x и n, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для пятой подгруппы переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**.

Группа $-[(C)_{0-1}R^{13}R^{14}]$-кольцо**A**-Q^2-R^5 независимо выбрана из одной из указанных ниже





где каждое из колец **A1-A27** независимо и необязательно дополнительно замещено одним или несколькими заместителями. В частности, кольца **A5**, **A6**, **A21**, **A24** и **A26**, каждое независимо, являются замещенными еще одним или несколькими заместителями, отличными от -H. Подходящие заместители описаны выше для кольца **A** в первой подгруппе переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**.

Значения остальных переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Седьмая подгруппа переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)** соединений по изобретению является следующей:

значения группы $-[CR^{13}R^{14}]_x$-кольцо**A**-Q^2-R^5, кольца **A**, Q^2, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x и n, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для шестой подгруппы переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**.

Каждый R^5 независимо представляет собой i) -H; ii) C_1-C_6-алифатическую группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -O(C_1-C_4 алкила), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 алкила), -OC(O)(C_1-C_4 алкила), -C(O)O(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, C_3-C_8 неароматического карбоцикла, фенила, 4-8-членного неароматического гетероцикла и 5-6-членного гетероарила; или iii) C_3-C_7 неароматический карбоцикл, 4-7-членный неароматический гетероцикл, фенильную группу или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждый из которых необязательно и независимо замещен одним или несколькими заместителями,

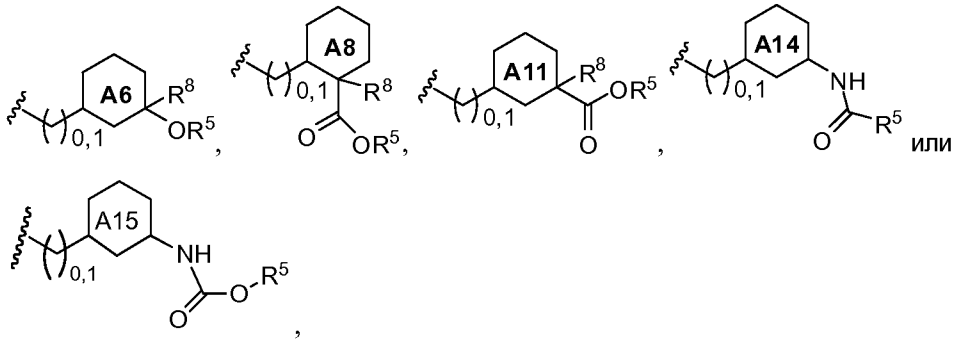
независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -O(C_1-C_4 алкила), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 алкила), -OC(O)(C_1-C_4 алкила), -C(O)O(C_1-C_4 алкила) и $-CO_2H$; где каждая из указанных алкильных групп в заместителях алифатической группы, карбоцикла, гетероцикла, фенила и гетероарильной группы, представленная R^5, независимо и необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси; и где каждый из указанных карбоцикла, фенила, гетероцикла и гетероарила для заместителей C_1-C_6-алифатической группы, представленной R^5, независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Значения остальных переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Восьмая подгруппа переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)** соединений по изобретению является следующей:

значения Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x и n, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для седьмой подгруппы переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**.

Группа -[(C)$_{0-1}R^{13}R^{14}$]-кольцо**A**-Q^2-R^5 независимо выбрана из одной из указанных ниже



где каждое из колец **A6**, **A8**, **A11**, **A14** и **A15** необязательно и независимо дополнительно замещено. Подходящие заместители описаны выше для кольца **A** в первой подгруппе переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**.

Каждый R^8 независимо представляет собой галоген, циано, гидрокси, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 гидроксиалкил, C_2-C_4 алкоксиалкил, -O(C_1-C_4 алкил), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкил) или -N(C_1-C_4 алкил)$_2$.

Значения остальных переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Девятая подгруппа переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)** соединений по изобретению является следующей:

значения группы -[$CR^{13}R^{14}$]$_x$-кольцо**A**-Q^2-R^5, кольца **A**, Q^2, R, R′, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x и n, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для восьмой подгруппы переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**.

Каждый R^5 независимо представляет собой i) -H; ii) необязательно замещенную C_1-C_6 алкильную группу; iii) необязательно замещенный C_3-C_7 неароматический карбоцикл или iv) необязательно замещенный 4-7-членный неароматический гетероцикл, где указанная алкильная группа, представленная R^5, необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, -CO_2(C_1-C_4 алкила),

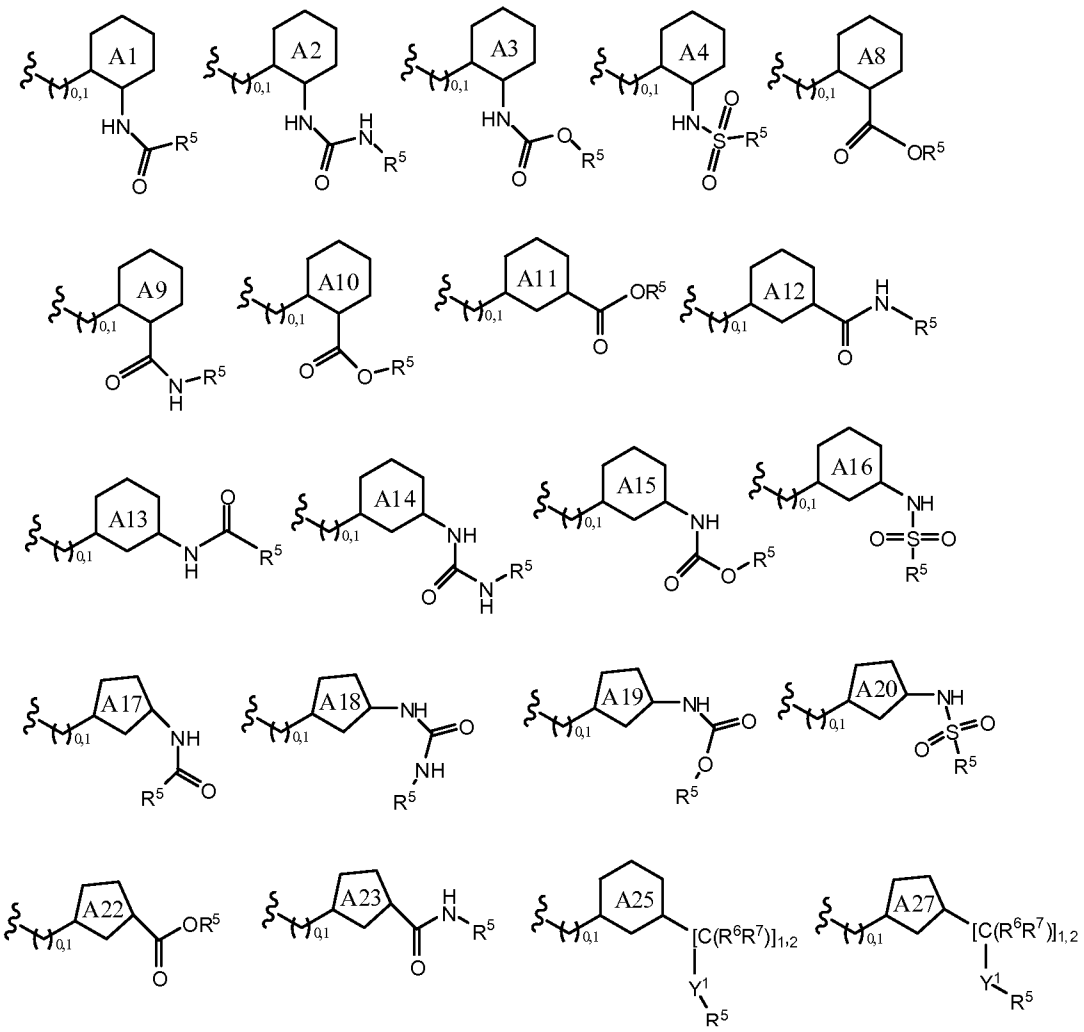
C_1-C_4 алкокси, необязательно замещенного, C_3-C_7 неароматического карбоцикла и необязательно замещенного 4-7-членного неароматического гетероцикла. Каждый из указанных карбоциклов и гетероциклов, представленных R^5 и относящихся к заместителям C_1-C_6 алкильной группы, представленной R^5, независимо и необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -O(C_1-C_4 алкила), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 алкила), -OC(O)(C_1-C_4 алкила), -C(O)O(C_1-C_4 алкила) и $-CO_2H$, где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Значения остальных переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Десятая подгруппа переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)** соединений по изобретению является следующей:

значения Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x и n, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для седьмой подгруппы переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**.

Группа -[(C)$_{0-1}R^{13}R^{14}$]-кольцоA-Q^2-R^5 независимо выбрана из одной из указанных ниже:



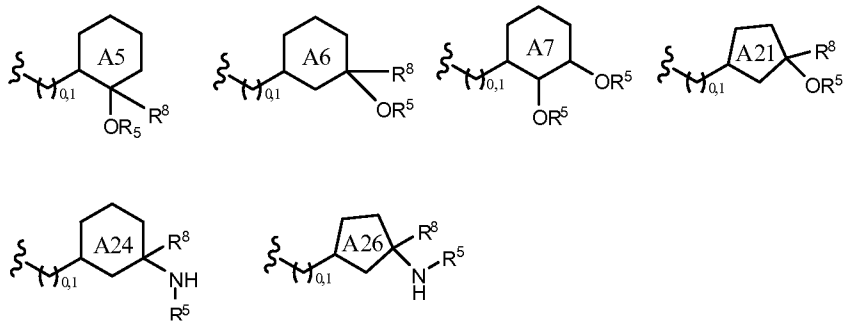
где каждое из колец **A1-A4**, **A7-A20**, **A22**, **A23**, **A25** и **A27** независимо и необязательно дополнительно замещено. Подходящие заместители описаны выше для кольца **A** в первой подгруппе переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**.

Значения остальных переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Одиннадцатая подгруппа переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)** соединений по изобретению является следующей:

значения Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x и n, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для седьмой подгруппы переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**.

Группа $-[(C)_{0-1}R^{13}R^{14}]$-кольцо**A**-Q^2-R^5 независимо выбрана из одной из указанных ниже:



где каждое из колец **A5-A7**, **A21**, **A24** и **A26** независимо и необязательно дополнительно замещено. Подходящие заместители описаны выше для кольца **A** в первой подгруппе переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**.

Каждый R^8 независимо представляет собой галоген, циано, гидрокси, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 гидроксиалкил, C_2-C_4 алкоксиалкил, -O(C_1-C_4 алкил), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкил) или -N(C_1-C_4 алкил)$_2$.

Значения остальных переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

В двенадцатой подгруппе переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)** соединений по изобретению, значения переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

В тринадцатой подгруппе переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)** соединений по изобретению значения переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой, второй, третьей, четвертой, пятой, шестой, седьмой, восьмой, девятой, десятой или одиннадцатой подгруппы переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**; и, когда это приемлемо,

при условии, что если Y^1 представляет собой связь, то R^5 представляет собой замещенную C_1-C_6 алифатическую группу; необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл;

необязательно замещенную 6-10-членную карбоциклическую арильную группу; необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл или необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу; и

при условии, что если Q^2 представляет собой связь, то R^5 представляет собой необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл; необязательно замещенную 6-10-членную карбоциклическую арильную группу; необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл или необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу.

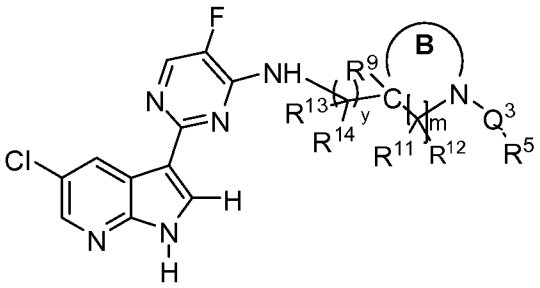
В четырнадцатой подгруппе переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)** соединений по изобретению значения переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для тринадцатой подгруппы переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**; и, где это приемлемо,

когда Y^1 представляет собой связь, C_1-C_6 алифатическая группа, представленная R^5, является замещенной одним или несколькими заместителями J^{C1}, где J^{C1} независимо выбран из необязательно замещенного C_3-C_8 неароматического карбоцикла; необязательно замещенной 6-10-членной карбоциклической арильной группы; необязательно замещенного 4-8-членного неароматического гетероцикла; необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$ и $-NRSO_2NR^cR^b$; или, необязательно, два J^{C1} и два J^{D1}, соответственно, вместе с атомами, к которым они присоединены, независимо образуют 5-7-членное кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1} и конденсировано с соответствующим кольцом, к которому они присоединены.

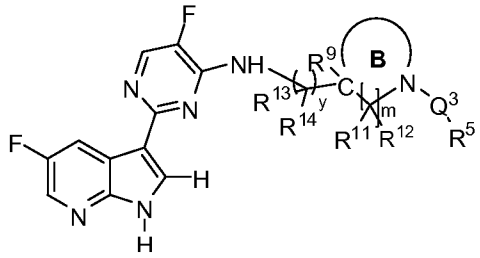
В пятнадцатой подгруппе переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)** значения переменных структурных формул **XI(A)** и **XI(B)**, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для тринадцатой подгруппы

переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**, для одиннадцатой подгруппы переменных структурной формулы **(VI)** или для пятнадцатой подгруппы переменных структурных формул **(II)-(V)**.

В другом варианте осуществления изобретения настоящее изобретение в основном относится к соединениям структурной формулы **XII(A)** или **XII(B)** или их фармацевтически приемлемым солям.



или



(**XIIA**) (**XIIB**),

Первая подгруппа переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)** соединений по изобретению является следующей:

каждый Q^3 независимо представляет собой -C(O)-, -CO_2-, -C(O)NR'-, -SO_2-, -SO_2NR'-, -C(O)NRC(O)O- или -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-.

Кольцо **B** представляет собой 4-7-членное неароматическое гетероциклическое кольцо, необязательно дополнительно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -O(C_1-C_6 алкила), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_6 алкила), -C(O)N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_6-алкила), -OC(O)(C_1-C_6 алкила), -NHC(O)(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)C(O)(C_1-C_6 алкила) и -CO_2R^b; где каждая из указанных алкильных и алкенильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси. В частности, кольцо **B** необязательно дополнительно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -

O(C_1-C_4 алкила), -NH_2, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 алкила), -CO_2H, и -CO_2(C_1-C_4 алкила), где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси. В частности, кольцо **B** необязательно дополнительно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, -NH_2, -NH(C_1-C_2 алкила), -NH(C_1-C_2 алкила)$_2$, C_1-C_2 алкила, C_1-C_2 галогеналкила, C_1-C_2 гидроксиалкила, C_2-C_4 алкоксиалкила, C_1-C_2 алкокси, C_1-C_2 гидроксиалкокси, C_1-C_2 галогеналкокси, C_2-C_4 алкоксиалкокси, -CO_2H и -CO_2(C_1-C_4 алкила).

R^6 и R^7, каждый независимо, представляют собой -H или -CH_3 или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

R^9 представляет собой -H или -CH_3.

R^{11} и R^{12}, каждый независимо, представляют собой -H или -CH_3.

R^{13} и R^{14}, каждый независимо, представляют собой -H или -CH_3 или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

Каждый R и R′ независимо представляет собой -H или C_1-C_6 алкил.

При условии, что если Q^3 представляет собой -C(O)-, то R^5 представляет собой замещенную C_1-C_6 алифатическую группу; необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл; необязательно замещенную 6-10-членную карбоциклическую арильную группу; необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл или необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу. В частности, C_1-C_6 алифатическая группа является замещенной одним или несколькими заместителями J^{C1}, где J^{C1} независимо выбран из необязательно замещенного C_3-C_8 неароматического карбоцикла; необязательно замещенной 6-10-членной карбоциклической арильной группы; необязательно

замещенного 4-8-членного неароматического гетероцикла; необязательно замещенной 5-10-членной гетероарильной группы; -OR^b; -SR^b; -$S(O)R^a$; -SO_2R^a; -NR^bR^c; -$C(O)R^b$; -$C(O)OR^b$; -$OC(O)R^b$; -$NRC(O)R^b$; -$C(O)NR^bR^c$; -$NRC(O)NR^bR^c$; -$NRC(O)OR^b$; -$OCONR^bR^c$; -$C(O)NRCO_2R^b$; -$NRC(O)NRCO_2R^b$; -$C(O)NR(OR^b)$; -$SO_2NR^cR^b$; -$NRSO_2R^b$ и -$NRSO_2NR^cR^b$; или, необязательно, два J^{C1} и два J^{D1}, соответственно, вместе с атомами, к которым они присоединены, независимо образуют 5-7-членное кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1} и конденсировано с соответствующим кольцом, к которому они присоединены.

Значения остальных переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Второй подгруппой переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)** соединений по изобретению является следующая:

значения кольца **B**, Q^3, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13} и R^{14}, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**.

Переменная y=0 или 1.

Значения остальных переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Третья подгруппа переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)** является следующей:

значения кольца **B**, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} и y, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для второй подгруппы переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**.

Q^3 независимо представляет собой -C(O)-, -CO_2-, -C(O)NH-, -$C(O)N(CH_3)$-, -C(O)NHC(O)O-, -$C(O)N(CH_3)C(O)O$-, -SO_2-, -SO_2NH-, -$SO_2N(CH_3)$- или -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-.

Значения остальных переменных структурных формул **XII(A)** и

XII(B), включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Четвертая подгруппа переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)** соединений по изобретению является следующей:

значения кольца **B**, Q^3, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} и y, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для третьей подгруппы переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**.

R^5 независимо представляет собой i) -H; ii) C_1-C_6 алифатическую группу (например, C_1-C_6-алкильную или C_2-C_6-алкенильную группу), необязательно замещенную одним или несколькими заместителями J^{C1}; iii) C_3-C_8 неароматический карбоцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{C1}; iv) фенильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями J^{C1}; v) 4-8-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{D1}, или vi) 5-6-членное гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями J^{D1}.

Каждый из J^{C1} и J^{D1} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NHR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-C(O)NHR^c$, $-NHC(O)NHR^c$, $-NHC(O)OR^b$, $-OCONHR^c$, $-NHC(O)NHC(O)OR^b$, $-N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)NHR^c$, $-N(CH_3)C(O)OR^b$, $-OCON(CH_3)R^c$, $-C(O)NHCO_2R^b$, $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, $-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$, $-NHSO_2R^b$, $-SO_2NHR^b$, $-SO_2N(CH_3)R^b$ и $-N(CH_3)SO_2R^b$.

Значения остальных переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Пятая подгруппа переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)** соединений по изобретению является следующей:

значения Q^3, R, R', R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} и y, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для четвертой

подгруппы переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**.

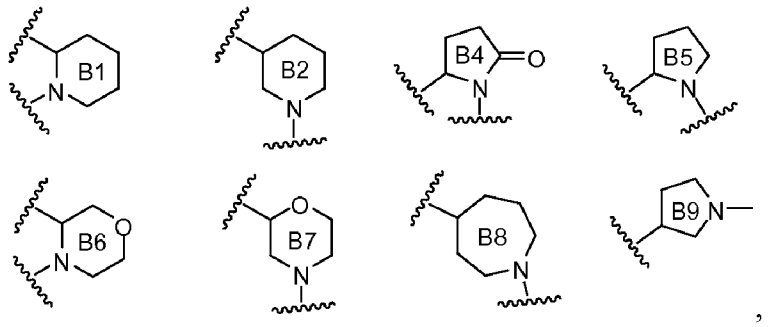
Кольцо **B** необязательно дополнительно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -O(C_1-C_4 алкила), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$ и -CO_2(C_1-C_4 алкила), где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, -CO_2(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Значения остальных переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Шестая подгруппа переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)** соединений по изобретению является следующей:

значения Q^3, R, R', R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} и y, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для пятой подгруппы переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**.

Кольцо **B** независимо выбрано из одной из структур, указанных ниже:



,

где каждое из колец **B1**, **B2** и **B4**-**B9** является необязательно и независимо замещенным. Подходящие заместители независимо имеют значения, описанные выше для кольца **B** в первой подгруппе переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Значения остальных переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия,

являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Седьмая подгруппа переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)** соединений по изобретению является следующей:

значения кольца **B**, Q^3, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} и y, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для шестой подгруппы переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**.

Каждый R^5 независимо представляет собой i) -H; ii) C_1-C_6-алифатическую группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -O(C_1-C_4 алкила), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 алкила), -OC(O)(C_1-C_4 алкила), -C(O)O(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, C_3-C_8 неароматического карбоцикла, фенила, 4-8-членного неароматического гетероцикла и 5-6-членного гетероарила; или iii) C_3-C_7 неароматический карбоцикл, 4-7-членный неароматический гетероцикл, фенильную группу или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждый из которых необязательно и независимо замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -O(C_1-C_4 алкила), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 алкила), -OC(O)(C_1-C_4 алкила), -C(O)O(C_1-C_4 алкила) и $-CO_2H$; где каждая из указанных алкильных групп в заместителях алифатической группы, карбоцикла, гетероцикла, фенила и гетероарильной группы, представленной R^5, независимо и необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси; и где каждый из указанных карбоцикла, фенила, гетероцикла и гетероарила для заместителей C_1-C_6-алифатической группы, представленной R^5, независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4

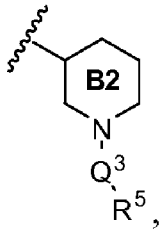
алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Значения остальных переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Восьмая подгруппа переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)** соединений по изобретению является следующей:

значения Q^3, R, R′, R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} и y, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для седьмой подгруппы переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**.

Группа $-[C(R^{13}R^{14})]_x-$кольцо**B**$-Q^2-R^5$:



где кольцо **B2** необязательно и независимо дополнительно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, включающей один или несколько заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_2$ алкила), $-NH(C_1-C_2$ алкила$)_2$, C_1-C_2 алкила, C_1-C_2 галогеналкила, C_1-C_2 гидроксиалкила, C_2-C_4 алкоксиалкила, C_1-C_2 алкокси, C_1-C_2 гидроксиалкокси, C_1-C_2 галогеналкокси, C_2-C_4 алкоксиалкокси, $-CO_2H$ и $-CO_2(C_1-C_4$ алкила).

Значения остальных переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Девятая подгруппа переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)** соединений по изобретению является следующей:

значения кольца **B**, Q^3, R, R′, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} и y, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для восьмой

подгруппы переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**.

Каждый R^5 независимо представляет собой i) -H; ii) необязательно замещенную C_1-C_6 алкильную группу; iii) необязательно замещенный C_3-C_7 неароматический карбоцикл; или iv) необязательно замещенный 4-7-членный неароматический гетероцикл, где указанная алкильная группа, представленная R^5, необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила), C_1-C_4 алкокси, необязательно замещенного C_3-C_7 неароматического карбоцикла и необязательно замещенного 4-7-членного неароматического гетероцикла. Каждый из указанных карбоциклов и гетероциклов, представленных R^5 и относящихся к заместителям C_1-C_6 алкильной группы, представленной R^5, независимо и необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-O(C_1$-C_4 алкила), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 алкила), $-OC(O)(C_1$-C_4 алкила), $-C(O)O(C_1$-C_4 алкила) и $-CO_2H$, где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Значения остальных переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

В десятой группе переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)** соединений по изобретению значения переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

В одиннадцатой подгруппе переменных структурных формул

XII(A) и **XII(B)** соединений по изобретению, значения переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой, второй, третьей, четвертой, пятой, шестой, седьмой, восьмой, девятой, десятой или одиннадцатой подгруппы переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**; и, когда это приемлемо,

при условии, что если Y^1 представляет собой связь, то R^5 представляет собой замещенную C_1-C_6 алифатическую группу; необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл; необязательно замещенную 6-10-членную карбоциклическую арильную группу; необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл или необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу; и

при условии, что если Q^3 представляет собой связь, то R^5 представляет собой необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл; необязательно замещенную 6-10-членную карбоциклическую арильную группу; необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл или необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу.

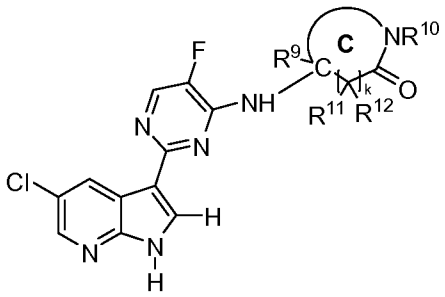
В двенадцатой подгруппе переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)** соединений по изобретению значения переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для одиннадцатой подгруппы переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**; и, когда это приемлемо,

когда Y^1 представляет собой связь, C_1-C_6 алифатическая группа, представленная R^5, является замещенной одним или несколькими заместителями J^{C1}, где J^{C1} независимо выбран из необязательно замещенного C_3-C_8 неароматического карбоцикла; необязательно замещенной 6-10-членной карбоциклической арильной группы; необязательно замещенного 4-8-членного неароматического гетероцикла; необязательно замещенной 5-10-членной гетероарильной группы; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$;

$-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$ и $-NRSO_2NR^cR^b$; или, необязательно, два J^{C1} и два J^{D1}, соответственно, вместе с атомами, к которым они присоединены, независимо образуют 5-7-членное кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1} и конденсировано с соответствующим кольцом, к которому они присоединены.

В тринадцатой подгруппе переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)** значения переменных структурных формул **XII(A)** и **XII(B)**, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для тринадцатой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**, для одиннадцатой подгруппы переменных структурной формулы **VI**, или для пятнадцатой подгруппы переменных структурных формул **II-V**.

В другом варианте осуществления изобретения настоящее изобретение главным образом относится к соединениям структурной формулы **XIII** или их фармацевтически приемлемым солям:



(**XIII**).

Первая подгруппа переменных структурной формулы **XIII** соединений по изобретению является следующей:

кольцо **C** представляет собой 5-7-членное неароматическое гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное еще одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила)$_2$, $-O(C_1$-C_6 алкила), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 алкила), $-C(O)N(C_1$-C_6 алкила)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_6-алкила), $-OC(O)(C_1$-C_6 алкила), $-NHC(O)(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила)$C(O)(C_1$-C_6 алкила) и $-CO_2R^b$; где каждая из указанных алкильных и алкенильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями,

независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси. В частности, кольцо **C** необязательно дополнительно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, C_1-C_4 алкила, $-O(C_1-C_4$ алкила), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила$)_2$, $-C(O)(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$ и $-CO_2(C_1-C_4$ алкила), где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси. В частности, кольцо **C** необязательно дополнительно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_2$ алкила), $-NH(C_1-C_2$ алкила$)_2$, C_1-C_2 алкила, C_1-C_2 галогеналкила, C_1-C_2 гидроксиалкила, C_2-C_4 алкоксиалкила, C_1-C_2 алкокси, C_1-C_2 гидроксиалкокси, C_1-C_2 галогеналкокси, C_2-C_4 алкоксиалкокси, $-CO_2H$ и $-CO_2(C_1-C_4$ алкила).

R^6 и R^7, каждый независимо, представляют собой -H или $-CH_3$, или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

R^9 представляет собой -H или $-CH_3$.

R^{11} и R^{12}, каждый независимо, представляют собой -H или $-CH_3$.

Каждый R и R’ независимо представляет собой -H или C_1-C_6 алкил.

Значения остальных переменных структурной формулы **XIII**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Вторая подгруппа переменных структурной формулы **XIII** соединений по изобретению является следующей:

значения кольца **C**, R, R’, R^6, R^7, R^9, R^{11} и R^{12}, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как

описано выше для первой подгруппы переменных структурной формулы **XIII**.

R^{10} представляет собой -H или C_1-C_6-алкил.

Значения остальных переменных структурной формулы **XIII**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Третья подгруппа переменных структурной формулы **XIII** соединений по изобретению является следующей:

значения R, R', R^6, R^7, R^9, R^{10}, R^{11} и R^{12}, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для второй подгруппы переменных структурной формулы **XIII**.

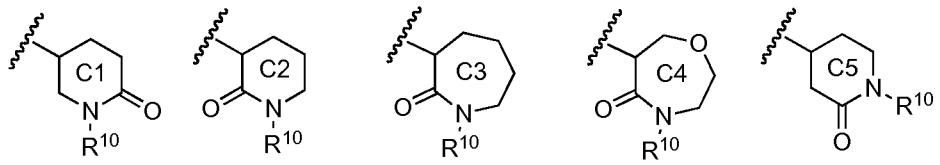
Кольцо **C** представляет собой 5-7-членную неароматическую гетероциклическую группу, необязательно дополнительно замещенную одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_4 алкила, -O(C_1-C_4 алкила), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$ и $-CO_2$(C_1-C_4 алкила), где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Значения остальных переменных структурной формулы **XIII**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Четвертая подгруппа переменных структурной формулы **XIII** соединений по изобретению является следующей:

значения R, R', R^6, R^7, R^9, R^{10}, R^{11} и R^{12}, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для третьей подгруппы переменных структурной формулы **XIII**.

Кольцо **C** независимо выбрано из:



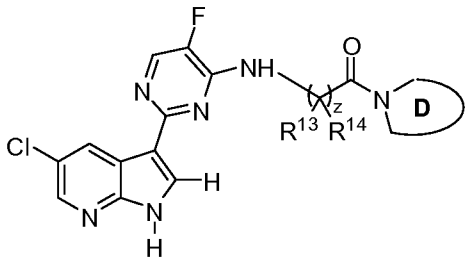
где каждое из колец **C1-C5** необязательно и независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, C_1-C_4 алкила, -O(C_1-C_4 алкила), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$ и $-CO_2$(C_1-C_4 алкила), где каждая из указанных алкильных групп является необязательно и независимо замещенной одним или несколькими независимыми заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

В частности, каждое из колец **C1-C5** необязательно и независимо дополнительно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, $-NH_2$, -NH(C_1-C_2 алкила), -NH(C_1-C_2 алкила)$_2$, C_1-C_2 алкила, C_1-C_2 галогеналкила, C_1-C_2 гидроксиалкила, C_2-C_4 алкоксиалкила, C_1-C_2 алкокси, C_1-C_2 гидроксиалкокси, C_1-C_2 галогеналкокси, C_2-C_4 алкоксиалкокси, $-CO_2H$ и $-CO_2$(C_1-C_4 алкила).

Значения остальных переменных структурной формулы **XIII**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

В пятой группе переменных структурной формулы **XIII** соединений по изобретению значения переменных структурной формулы **XIII**, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппе переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

В другом варианте осуществления изобретения настоящее изобретение главным образом относится к соединениям, представленным структурной формулой **XIV** ниже, или их фармацевтически приемлемым солям:



(**XIV**).

Первая подгруппа переменных структурной формулы **XIV** соединений по изобретению является следующей:

кольцо **D** представляет собой 4-7-членное неароматическое гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила$)_2$, $-O(C_1$-C_6 алкила), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 алкила), $-C(O)N(C_1$-C_6 алкила$)_2$, $-C(O)(C_1$-C_6-алкила), $-OC(O)(C_1$-C_6 алкила), $-NHC(O)(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила$)C(O)(C_1$-C_6 алкила) и $-CO_2R^b$; где каждая из указанных алкильных и алкенильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила$)_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси. В частности, кольцо **D** необязательно дополнительно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-O(C_1$-C_4 алкила), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила$)_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$ и $-CO_2(C_1$-C_4 алкила), где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила$)_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси. В частности, кольцо **D** необязательно дополнительно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси,

оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_2$ алкила), $-NH(C_1-C_2$ алкила)$_2$, C_1-C_2 алкила, C_1-C_2 галогеналкила, C_1-C_2 гидроксиалкила, C_2-C_4 алкоксиалкила, C_1-C_2 алкокси, C_1-C_2 гидроксиалкокси, C_1-C_2 галогеналкокси, C_2-C_4 алкоксиалкокси, $-CO_2H$ и $-CO_2(C_1-C_4$ алкила).

R^6 и R^7, каждый независимо, представляют собой -H или $-CH_3$ или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

R^{13} и R^{14}, каждый независимо, представляют собой -H или $-CH_3$ или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

Каждый из R и R’ независимо представляет собой -H или C_1-C_6 алкил.

Значения остальных переменных структурной формулы **XIV**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Вторая подгруппа переменных структурной формулы **XIV** соединений по изобретению является следующей:

значения кольца **D**, R, R’, R^6, R^7, R^{13} и R^{14}, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурной формулы **XIV**.

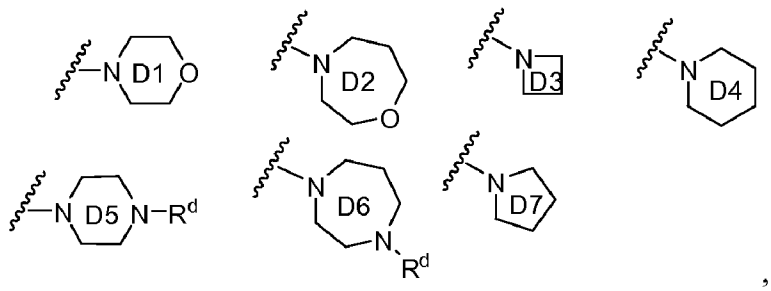
Переменная z равна 1.

Все другие переменные структурной формулы **XIV**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждая и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

Третья подгруппа переменных структурной формулы **IV** соединений по изобретению является следующей:

значения для z, R, R’, R^6, R^7, R^{13} и R^{14}, включая конкретные значения, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для второй подгруппы переменных структурной формулы **XIV**.

Кольцо **D** независимо выбрано из группы, состоящей из



,

где каждое из колец **D1-D7** является необязательно и независимо замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -O(C_1-C_4 алкила), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$ и -CO_2(C_1-C_4 алкила), где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, -CO_2(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

В частности, каждое из колец **D1-D7** необязательно и независимо дополнительно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_2 алкила), -NH(C_1-C_2 алкила)$_2$, C_1-C_2 алкила, C_1-C_2 галогеналкила, C_1-C_2 гидроксиалкила, C_2-C_4 алкоксиалкила, C_1-C_2 алкокси, C_1-C_2 гидроксиалкокси, C_1-C_2 галогеналкокси, C_2-C_4 алкоксиалкокси, $-CO_2H$ и -CO_2(C_1-C_4 алкила).

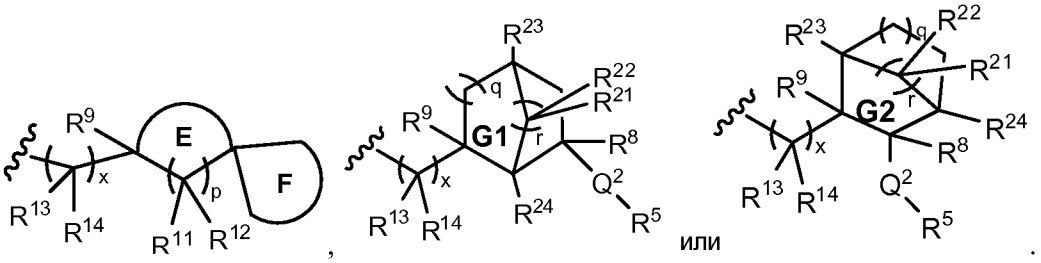
Каждый R^d независимо представляет собой -H, C_1-C_6 алкил или -C(O)(C_1-C_6 алкил), где каждая из указанных алкильных групп является необязательно и независимо замещенной одной или несколькими группами, выбранными из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 алкил), -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкил), -CO(C_1-C_4 алкил), $-CO_2H$, -CO_2(C_1-C_4 алкил) и C_1-C_4 алкокси. В частности, каждый R^d независимо представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно и независимо замещенный одной или несколькими группами, выбранными из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 алкил), -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкил), -CO(C_1-C_4 алкил), $-CO_2H$, -CO_2(C_1-C_4 алкил) и C_1-C_4 алкокси.

Значения остальных переменных структурной формулы **XIV**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

В четвертой подгруппе переменных структурной формулы **XIV** соединений по изобретению значения переменных структурной формулы **XIV**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для первой подгруппы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

В еще одном варианте осуществления изобретения представлены соединения структурной формулы **(I)** или их фармацевтически приемлемые соли, где каждая из переменных формулы независимо описана выше; и где

R^4 представляет собой:



Кольцо **E** представляет собой C_4-C_8 неароматический карбоцикл, необязательно далее замещенный одним или несколькими заместителями J^A.

Кольцо **F** представляет собой 4-8-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{E1}.

Каждое из колец **G1** и **G2** независимо представляет собой 5-10-членный неароматический мостиковый карбоцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^A.

Q^2 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2NR'-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

R^5 представляет собой i) -H; ii) необязательно замещенную C_1-C_6 алкильную группу; iii) необязательно замещенный C_3-C_7 неароматический карбоцикл или iv) необязательно замещенный 4-7-

членный неароматический гетероцикл; или, необязательно, вместе с R и атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный, необязательно замещенный неароматический гетероцикл. Алкильные группы, представленные R^5, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила), C_1-C_4 алкокси, необязательно замещенного C_3-C_7 неароматического карбоцикла и необязательно замещенного 4-7-членного неароматического гетероцикла; где каждый из указанных карбоциклов и гетероциклов, представленных R^5 и относящихся к заместителям C_1-C_6 алкильной группы, представленной R^5, независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-O(C_1-C_4$ алкила), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила)$_2$, $-C(O)(C_1-C_4$ алкила), $-OC(O)(C_1-C_4$ алкила), $-C(O)O(C_1-C_4$ алкила) и $-CO_2H$, где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой -H, галоген, циано, гидрокси, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 гидроксиалкил, C_2-C_4 алкоксиалкил, $-O(C_1-C_4$ алкил), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкил) или $-N(C_1-C_4$ алкил)$_2$.

R^{11}, R^{12}, R^{13} и R^{14}, каждый независимо, представляют собой -H, галоген или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси; или, необязательно, R^{13} и R^{14} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими

метилами.

R^{21}, R^{22}, R^{23} и R^{24}, каждый независимо, представляют собой -H, галоген, -OH или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси.

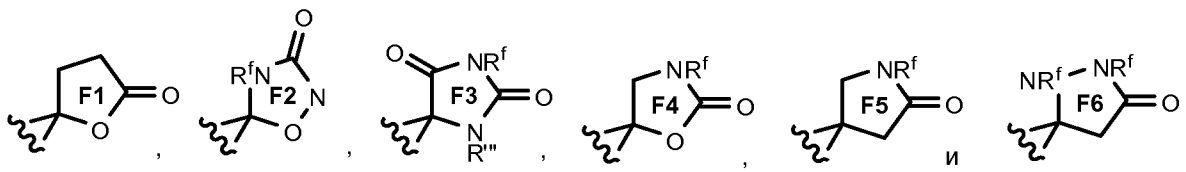
p и q, каждый независимо, равны 0, 1 или 2.

x равен 0, 1 или 2.

r равен 1 или 2.

Значения остальных переменных структурной формулы **I**, включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для любой из от первой до пятнадцатой групп переменных структурной формулы **I**.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения, представленные структурной формулой **(I)**, или их фармацевтически приемлемые соли независимо описаны выше в предшествующей части; и кольцо **F** выбрано из любых колец **F1**-**F6**:



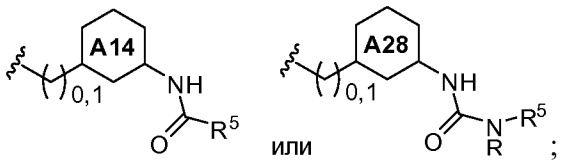
каждое из колец **F1**-**F6** необязательно и независимо замещено; и

каждый R^f независимо представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно и независимо замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения, представленные структурной формулой (**XIA**) или (**XIB**), или их фармацевтически приемлемые соли имеют значения, описанные выше; и

группа $-[C(R^{13}R^{14})]_x$-кольцо**A**-Q^2-R^5 независимо представляет

собой:



;

где

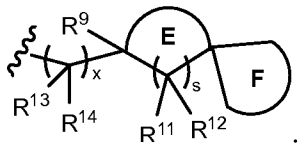
каждое из колец **A14** и **A28** необязательно и независимо дополнительно замещено; и

значения остальных переменных структурных формул (**XIA**) и (**XIB**), включая конкретные значения и оговоренные условия, являются, каждое и независимо, такими, как описано выше для любой из от первой до одиннадцатых групп переменных структурных формул (**XIA**) и (**XIB**).

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения, представленные структурной формулой (**XIA**) или (**XIB**), или их фармацевтически приемлемые соли независимо описаны выше в предшествующей части; и R^5 представляет собой необязательно замещенную C_1-C_6 алкильную группу; необязательно замещенный C_3-C_7 неароматический карбоцикл; или необязательно замещенный 4-7-членный неароматический гетероцикл; или, необязательно, вместе с R и атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный необязательно замещенный неароматическим гетероцикл. В частности, R^5 представляет собой необязательно замещенный 4-7-членный неароматический гетероцикл; или, необязательно, вместе с R и атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный необязательно замещенный неароматическим гетероцикл.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения представлены структурной формулой **(IA)** или **(I)** или их фармацевтически приемлемыми солями, где

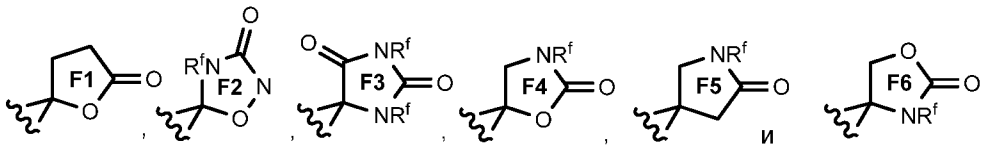
R^4 представляет собой:

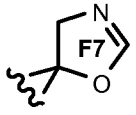


.

Кольцо **E** представляет собой C_4-C_{10} неароматический карбоцикл, необязательно дополнительно замещенный одним или несколькими заместителями J^A.

Кольцо **F** представляет собой 4-8-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{E1}. Конкретные примеры кольца **F** включают:



Дополнительный пример включает 

. Каждое из колец **F1-F7** необязательно и независимо замещено. Примеры заместителей кольца **F** (включая кольца **F1-F7**) включают галоген, циано, гидрокси, C_1-C_4 алкокси и C_1-C_4 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси и -O(C_1-C_4 алкила).

R^f независимо представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно и независимо замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси.

R^9 независимо представляет собой -H, галоген, циано, гидрокси, амино, карбокси, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 цианоалкил, C_2-C_6 алкоксиалкил, C_1-C_6 аминоалкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 карбоксиалкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси или C_2-C_6 алкоксиалкокси.

R^{11}, R^{12}, R^{13} и R^{14}, каждый независимо, представляют собой -H, галоген или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси.

Необязательно, R^{13} и R^{14}, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо,

необязательно замещенное одним или несколькими метилами.

s равен 0, 1 или 2.

x равен 0, 1 или 2.

Остальные переменные являются, каждая и независимо, такими, как описано выше в любой из групп переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения представлены структурной формулой **(I)** или **(IA)** или их фармацевтически приемлемыми солями, где

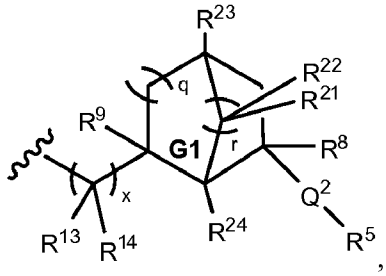
кольцо **E** представляет собой C_4-C_8 неароматический карбоцикл, необязательно далее замещенный одним или несколькими заместителями J^A.

R^9 независимо представляет собой -H, галоген, циано, гидрокси, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 гидроксиалкил, C_2-C_4 алкоксиалкил, -O(C_1-C_4 алкил), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкил) или -N(C_1-C_4 алкил)$_2$.

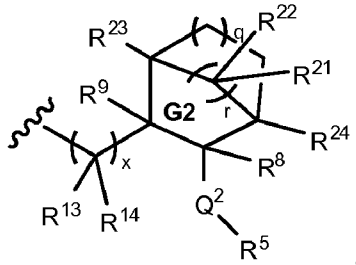
Другие переменные, каждая и независимо, имеют значения, описанные в предыдущей части.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения представлены структурной формулой **(IA)** или **(I)** или их фармацевтически приемлемыми солями, где

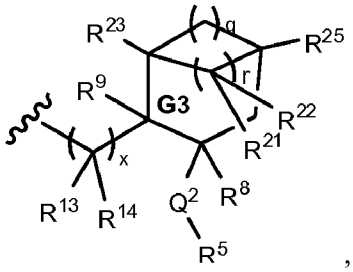
R^4 представляет собой:



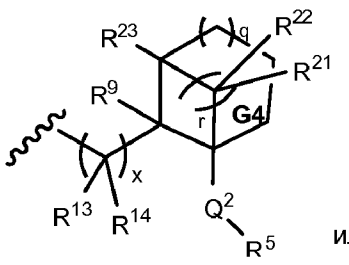
,



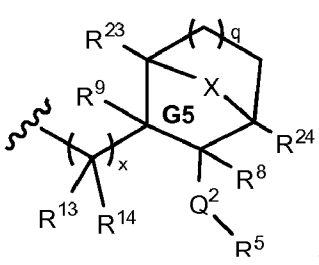
,



,



или



.

Каждое из колец **G1**-**G4** независимо представляет собой 5-10-членное неароматическое мостиковое кольцо, необязательно замещенное дополнительно одним или несколькими заместителями

J^A.

Кольцо **G5** представляет собой 5-10-членное неароматическое мостиковое кольцо, необязательно замещенное дополнительно одним или несколькими заместителями J^B.

X представляет собой -O-, -S- или $-NR^g-$.

R^8 и R^9, каждый независимо, представляют собой -H, галоген, циано, гидрокси, амино, карбокси, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 цианоалкил, C_2-C_6 алкоксиалкил, C_1-C_6 аминоалкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 карбоксиалкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси или C_2-C_6 алкоксиалкокси.

R^{13} и R^{14}, каждый независимо, представляют собой -H, галоген или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси.

Необязательно, R^{13} и R^{14} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими метилами.

R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} и R^{25}, каждый независимо, представляют собой -H, галоген, -OH, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси. В частности, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} и R^{25}, каждый независимо, представляют собой -H, галоген, -OH, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, C_1-C_6 алкила, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила$)_2$, $-O(C_1$-C_6 алкила), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 алкила), $-C(O)N(C_1$-C_6 алкила$)_2$, $-C(O)(C_1$-C_6-алкила), $-OC(O)(C_1$-C_6 алкила), $-NHC(O)(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила$)C(O)(C_1$-C_6 алкила).

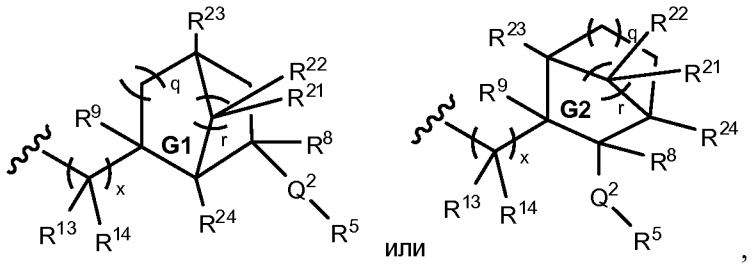
R^q представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, гидрокси, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси.

q равен 0, 1 или 2; x равен 0, 1 или 2; и r равен 1 или 2.

Остальные переменные являются, каждая и независимо, такими, как описано выше для любой группы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения представлены структурной формулой **(IA)** или **(I)**, их фармацевтически приемлемыми солями, где

R^4 представляет собой:



,

где кольца **G1** и **G2** представляют собой, каждое и независимо, 5-10-членное неароматическое мостиковое кольцо, необязательно замещенное дополнительно одним или несколькими заместителями J^A.

Каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой -H, галоген, циано, гидрокси, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 гидроксиалкил, C_2-C_4 алкоксиалкил, -O(C_1-C_4 алкил), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкил) или -N(C_1-C_4 алкил)$_2$.

R^{21}, R^{22}, R^{23} и R^{24}, каждый независимо, представляют собой -H, галоген, -OH или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси.

Q^2 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR-, -

C(O)-, -C(=NR)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO_2-, -N(R)SO_2-, -SO_2NR'-, -NRSO_2NR'-, или -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-. Альтернативно Q^2 независимо представляет собой -O-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -CO_2SO_2-, -$P(O)_2O$- или -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-. Альтернативно, Q^2 независимо представляет собой -O- или -CO_2-.

В некоторых вариантах осуществления изобретения кольца **E** и **G** (включая **G1-G5**) необязательно и независимо замещены дополнительно одним или несколькими заместителями J^A (для карбоцикла) или J^B (для гетероцикла), где каждый из J^A и J^B независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -NCO и Q^1-R^5, и где

Q^1 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO_2-, -N(R)SO_2-, -SO_2NR'-, -NRSO_2NR'- или -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-; и Y^1 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, -SO_2-, -SO_2NR'-, -NRSO_2- или -NRSO_2NR'-.

Альтернативно Q^1 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO_2-, -N(R)SO_2-, -SO_2NR'-, -NRSO_2NR'- или -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-; и Y^1 независимо представляет собой -O-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -$NRCO_2$- или -OC(O)NR-.

В еще одном варианте осуществления изобретения Q^1 и Y^1, каждый независимо, имеют значения, описанные выше в предшествующей части описания, и

R^5 независимо представляет собой i) -H; ii) C_1-C_6-алифатическую группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями J^{C1}; iii) C_3-C_8 неароматический карбоцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{C1}; iv) фенильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями J^{C1}; v) 4-8-

членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{D1}, или vi) 5-6-членное гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями J^{D1}; и

каждый из J^{C1} и J^{D1} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NHR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-C(O)NHR^c$, $-NHC(O)NHR^c$, $-NHC(O)OR^b$, $-OCONHR^c$, $-NHC(O)NHC(O)OR^b$, $-N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)NHR^c$, $-N(CH_3)C(O)OR^b$, $-OCON(CH_3)R^c$, $-C(O)NHCO_2R^b$, $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, $-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$, $-NHSO_2R^b$, $-SO_2NHR^b$, $-SO_2N(CH_3)R^b$ и $-N(CH_3)SO_2R^b$.

В некоторых частных случаях вариантов осуществления изобретения соединения представлены структурной формулой **(IA)** или **(I)**, где

R^1 представляет собой -H.

R^2 представляет собой -H, $-CH_3$, $-CH_2OH$ или $-NH_2$. В частности, R^2 представляет собой -H или $-CH_2OH$.

R^3 представляет собой -H, -F, -Cl, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил. Альтернативно, R^3 представляет собой -H, -F или -Cl.

Z^1 представляет собой -H, -F или -Cl.

Z^2 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси и -O(C_1-C_4 алкила).

Z^3 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси и -O(C_1-C_4 алкила).

R^5 представляет собой i) -H; ii) необязательно замещенную C_1-C_6 алкильную группу; iii) необязательно замещенный C_3-C_7 неароматический карбоцикл; iv) необязательно замещенный 4-7-членный неароматический гетероцикл; v))необязательно замещенную фенильную группу; vi) необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо; или, необязательно, вместе с R и атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный

необязательно замещенный неароматическим гетероцикл; и

указанная алкильная группа, представленная R^5, необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила), C_1-C_4 алкокси, $-NRCO(C_1-C_4$ алкила), $-CONR(C_1-C_4$ алкила), $-NRCO_2(C_1-C_4$ алкила), C_3-C_7 неароматического карбоцикла, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями J^{E1}, 4-7-членного неароматического гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями J^{E1}; и фенила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями J^{E1}; и

где каждый из указанных карбоцикла, гетероцикла, фенила и гетероарила, представленных R^5, независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-O(C_1-C_4$ алкила), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила$)_2$, $-C(O)(C_1-C_4$ алкила), $-OC(O)(C_1-C_4$ алкила), $-C(O)O(C_1-C_4$ алкила) и $-CO_2H$, где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Остальные переменные, включая R^4, который включен в спирокольцо, представленное кольцами **E** и **F**, или мостиковое кольцо, представленное кольцами **G1-G5**, каждая и независимо, имеют значения, описанные в предшествующих четырех вариантах осуществления изобретения.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения представлены структурной оформулой **(IA)** или **(I)**, где значения переменных, каждое и независимо, описаны в предшествующем варианте осуществления изобретения, за исключением следующих:

Z^2 представляет собой -H;

Z^3 представляет собой -H;

R^5 независимо представляет собой i) -H или ii) C_1-C_6-алкильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -O(C_1-C_4 алкила), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 алкила), -OC(O)(C_1-C_4 алкила), -C(O)O(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, C_3-C_8 неароматического карбоцикла, 4-8-членного неароматического гетероцикла, фенила и 5-6-членного гетероарила;

где каждая из указанных алкильных групп, относящаяся к заместителям C_1-C_6-алкильной группы, представленной R^5, независимо и необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси; и

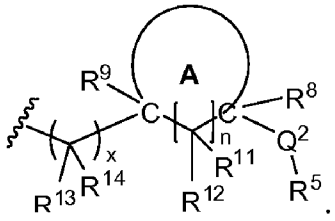
где каждый из указанных карбоцикла, фенила, гетероцикла и гетероарила, относящихся к заместителям C_1-C_6-алкильной группы, представленной R^5, независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

В еще одном варианте осуществления изобретения каждое из колец **E**, **G1**-**G5** независимо и необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, C_1-C_6 алкила, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -O(C_1-C_6 алкила), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(C_1-C_6 алкила), -C(O)N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_6-алкила), -OC(O)(C_1-C_6 алкила), -NHC(O)(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)C(O)(C_1-C_6 алкила) и $-CO_2R^b$; где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси. В частности, каждое из колец

E, **G1-G5** независимо и необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила), C_1-C_4 алкокси и C_1-C_4 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси и $-O(C_1-C_4$ алкила).

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения представлены структурной формулой **(IA)** или **(I)** или их фармацевтически приемлемыми солями, где

R^4 представляет собой:



Кольцо **A** представляет собой неароматический 5-10-членный мостиковый карбоцикл или гетероцикл, или кольцо **A** и R^8 необязательно образуют неароматический 5-10-членный мостиковый карбоцикл или гетероцикл, или кольцо **A** и R^9 необязательно образуют неароматический 5-10-членный мостиковый карбоцикл или гетероцикл, или кольцо **A** и R^{11} необязательно образуют неароматический 5-10-членный мостиковый карбоцикл или гетероцикл, где каждый из указанных карбоциклов независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями J^A, и где каждый карбоцикл независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями J^B.

R^1 представляет собой -H.

R^2 представляет собой -H, $-CH_3$, $-CH_2OH$ или $-NH_2$. В частности, R^2 представляет собой -H или $-CH_2OH$.

R^3 представляет собой -H, -F, -Cl, C_{1-4} алкил (например, $-CH_3$ или $-C_2H_5$) или C_{1-4} галогеналкил (например, $-CF_3$). Альтернативно, R^3 представляет собой -H, -F или -Cl.

Z^1 представляет собой -H, -F или -Cl.

Z^2 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо

выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси и -O(C_1-C_4 алкила).

Z^3 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси и -O(C_1-C_4 алкила).

Q^2 независимо представляет собой -O-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -$P(O)_2O$-, -CO_2SO_2- или -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-.

Y^1 представляет собой -O-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -$P(O)_2O$- или -CO_2SO_2-.

R^5 представляет собой i) -H; ii) необязательно замещенную C_1-C_6 алкильную группу; iii) необязательно замещенный C_3-C_7 неароматический карбоцикл; iv) необязательно замещенный 4-7-членный неароматический гетероцикл; v) необязательно замещенную фенильную группу; vi) необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо; или, необязательно, вместе с R и атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный необязательно замещенный неароматический гетероцикл; и

указанная алкильная группа, представленная R^5, необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, -NH_2, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 алкила), C_1-C_4 алкокси, -NRCO(C_1-C_4 алкила), -CONR(C_1-C_4 алкила), -$NRCO_2$(C_1-C_4 алкила), C_3-C_7 неароматического карбоцикла, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями J^{E1}, 4-7-членного неароматического гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями J^{E1}; и фенила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями J^{E1};

где каждый из указанных карбоцикла, гетероцикла, фенила и гетероарила, представленных R^5, независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо

выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -O(C_1-C_4 алкила), -NH_2, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 алкила), -OC(O)(C_1-C_4 алкила), -C(O)O(C_1-C_4 алкила) и -CO_2H, где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, -NH_2, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой -H, галоген, циано, гидрокси, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 гидроксиалкил, C_2-C_4 алкоксиалкил, -O(C_1-C_4 алкил), -NH_2, -NH(C_1-C_4 алкил) или -N(C_1-C_4 алкил)$_2$.

R^{11}, R^{12}, R^{13} и R^{14}, каждый независимо, представляют собой -H, галоген или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси и C_1-C_6 алкокси.

Каждый из J^A и J^B независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, C_1-C_6 алкила, -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -O(C_1-C_6 алкила), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_6 алкила), -C(O)N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_6-алкила), -OC(O)(C_1-C_6 алкила), -NHC(O)(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)C(O)(C_1-C_6 алкила) и -CO_2R^b; где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, -NH_2, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

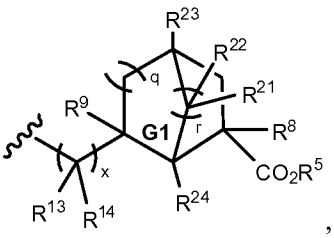
n равен 0 или 1.

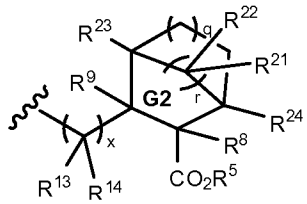
x равен 0 или 1.

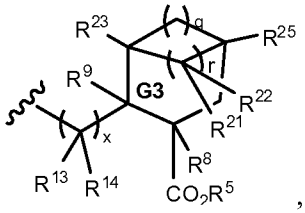
Остальные переменные являются, каждая и независимо, такими, как описано выше для любой группы переменных структурных формул **(IA)** и **(I)**.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения представлены структурной формулой **(IA)** или **(I)** или их фармацевтически приемлемыми солями, где

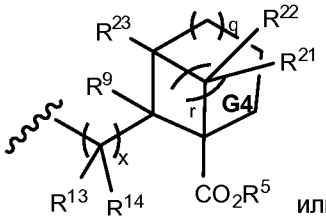
R^4 представляет собой:

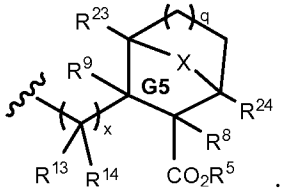


,


,


,



или


.

Каждое из колец **G1**-**G4** независимо представляет собой 5-10-членный неароматический мостиковый карбоцикл, необязательно дополнительно замещенный одним или несколькими заместителями J^A, и кольцо **G5** представляет собой 5-10-членный неароматический мостиковый гетероцикл, необязательно дополнительно замещенный одним или несколькими заместителями J^B.

X представляет собой -O-, -S- или $-NR^g-$.

R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} и R^{25}, каждый независимо, представляют собой -H, галоген, -OH, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, C_1-C_6 алкила, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила)$_2$, $-O(C_1$-C_6 алкила), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 алкила), $-C(O)N(C_1$-C_6 алкила)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_6-алкила), $-OC(O)(C_1$-C_6 алкила), $-NHC(O)(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила)$C(O)(C_1$-C_6 алкила).

R^g представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, гидрокси, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси.

q равен 0, 1 или 2.

r равен 1 или 2.

Остальные переменные являются, каждая и независимо, такими, как описано выше в предшествующей части описания.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения представлены структурной формулой **(IA)** или **(I)** или их фармацевтически приемлемыми солями, где переменные являются, каждая и независимо, такими, как описано выше в предшествующей части описания, за исключением тех, которые описаны ниже:

R^1 представляет собой -H.

R^2 представляет собой -H.

R^3 представляет собой -H, -F, -Cl, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил. Альтернативно, R^3 представляет собой -H, -F или -Cl.

Z^1 представляет собой -H, -F или -Cl.

Z^2 представляет собой -H.

Z^3 представляет собой -H.

X представляет собой -O-.

R^5 представляет собой -H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный фенил.

Каждый R^8 независимо представляет собой -H, галоген, гидрокси, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 гидроксиалкил, C_2-C_4 алкоксиалкил или -O(C_1-C_4 алкил).

Каждый из R^9, R^{13} и R^{14} независимо представляет собой -H или C_1-C_4 алкил.

R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} и R^{25}, каждый независимо, представляют собой -H, галоген, -OH, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_6 алкила и -O(C_1-C_6 алкила). В частности, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} и R^{25}, каждый независимо, представляют собой -H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил.

Каждое из колец **G1**-**G5** независимо и необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -O(C_1-C_6 алкила), C_1-C_4 алкила, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси и C_1-C_4 алкокси.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения

представлены любой из структурных формул **I-VI** (в данном описании отсылки к структурным формулам **I-VI** включают структурные формулы **I, IA, II, III, IV, V, VI**) и **XI(A)-XIV** (в данном описании отсылки к структурным формулам **XI(A)-XIV** включают структурные формулы **XIA, XIB, XIIA, XIIB, XIII** и **XIV**), где значения переменных в них являются независимыми и описаны в любом из вариантов осуществления соединений по изобретению, за исключением того, что R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, такой как метил или этил.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения представлены любой из структурных формул **I-VI** и **XI(A)-XIV**, где значения переменных в них являются независимыми и описаны в любом из вариантов осуществления соединений по изобретению, за исключением того, что x равен 0.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения представлены любой из структурных формул **I, IA, II, VI, XI(A)** и **XI(B)**, где значения переменных в них являются независимыми и описаны в любом из вариантов осуществления соединений по изобретению, за исключением того, что кольцо A является мостиковым.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения представлены любой из структурных формул **I, IA, II, VI, XI(A)** и **XI(B)**, где значения переменных в них являются независимыми и описаны в любом из вариантов осуществления соединений по изобретению, за исключением того, что Q^2 независимо представляет собой -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$; или, альтернативно, Q^2 независимо представляет собой $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения представлены любой из структурных формул **I-VI** и **XI(A)-XIV**, где

значения переменных в них являются независимыми и описаны в любом из вариантов осуществления соединений по изобретению, при условии, что когда Q^2 представляет собой -O- или -NR-, тогда кольцо **A** дополнительно замещено J^A, отличными от -H; и при условии, что если Q^3 представляет собой -C(O)-, то R^5 представляет собой замещенную C_1-C_6 алифатическую группу; необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл; необязательно замещенную 6-10-членную карбоциклическую арильную группу; необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл; или необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу. В частном случае варианта осуществления изобретения, когда Q^2 представляет собой -O- или -NR-, тогда кольцо **A** дополнительно замещено J^A, отличным от -H, в геминальном положении относительно $-Q^2R^5$.

В еще одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к любому соединению из указанных на фиг. 3-5 или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к любому соединению из указанных на фиг. 6 или его фармацевтически приемлемой соли. В еще одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к любому соединению из указанных на фиг. 7 или его фармацевтически приемлемой соли. В еще одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к любому соединению из указанных на фиг. 8 или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления изобретения переменные структурных формул **I-VI** и **XI(A)-XIV**, каждая и независимо, имеют значения, указанные для соединений, представленных на фиг. 3-8.

Каждое и независимо, как описано выше для способов по изобретению, вышеуказанные соединения по изобретению могут быть использованы в качестве ингибиторов репликации вируса гриппа в биологических образцах или у пациента. Указанные соединения также могут быть использованы для снижения количества вирусов гриппа (вирусный титр) в биологическом образце или у пациента. Они также могут быть использованы при терапевтическом и

профилактическом лечении инфекций, вызванных вирусом гриппа в биологическом образце или у пациента.

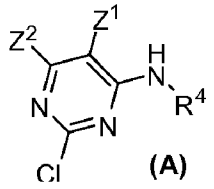
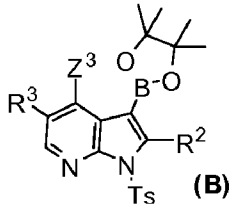
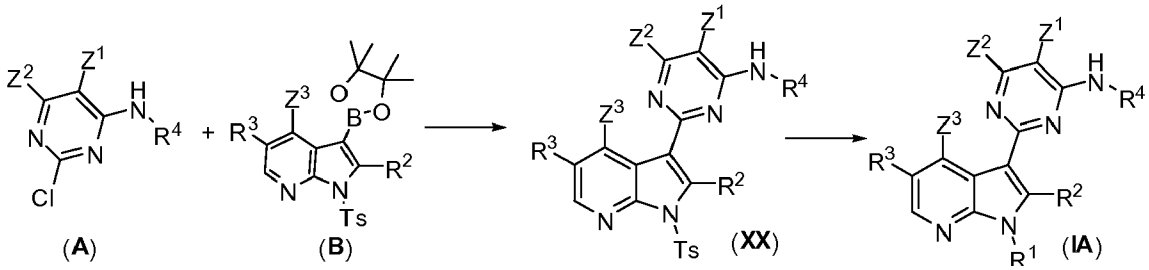
Настоящее изобретение относится также к способу получения соединений по изобретению. В одном варианте осуществления изобретения способы касаются получения соединений, представленных структурной формулой **(IA)** или их фармацевтически приемлемых солей. Способы включают стадию взаимодействия соединения **A**  **(A)** с соединением **B**  **(B)** с получением соединения, представленного структурной формулой (**XX**), как показано на схеме A ниже:

Схема A

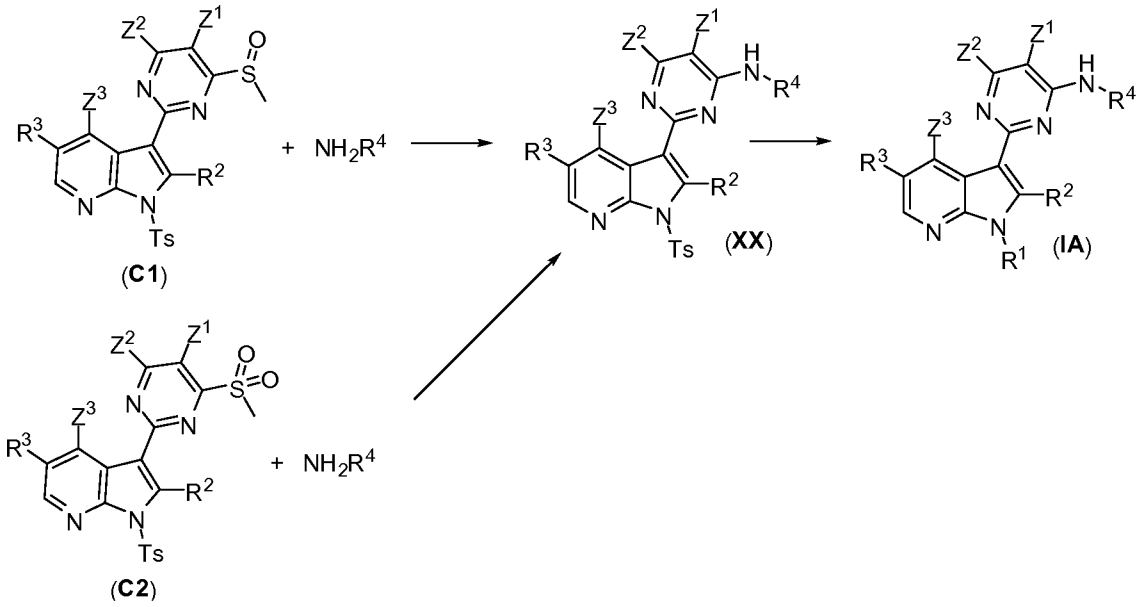


Переменные структурных формул **(IA)** и (**XX**) и соединений (**A**) и (**B**) независимо имеют значения, определенные выше для любых вариантов осуществления изобретения. Ts представляет собой тозил. Для осуществления взаимодействия между соединениями (**A**) и (**B**) могут быть использованы любые подходящие условия реакции, известные в данной области, например, описанные в WO 2005/095400 и WO 2007/084557 для конденсации диоксаборолана с хлорпиримидином. Например, взаимодействие между соединениями (**A**) и (**B**) может быть осуществлено в присутствии $Pd(PPh_3)_4$. Конкретные примеры этих условий описаны далее в экспериментальной части (например, общие схемы 5A, 6A, 7, 11, 14, 16, 31, 32, 33, 40, 44, 49, 51, 52, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 76).

В другом варианте осуществления изобретения способы включают стадию взаимодействия соединения **C1** или **C2** с NH_2R^4 с

получением соединения, представленного структурной формулой (**XX**), как показано на схеме **B** ниже:

Схема B



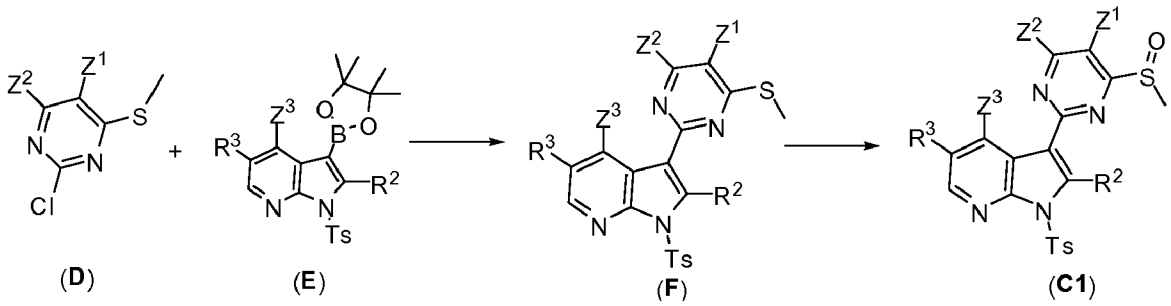
Переменные структурных формул **(IA)** и (**XX**), соединений (**C1**) и (**C2**) и R^4 в NH_2R^4 независимо имеют значения, определенные выше для любых вариантов осуществления изобретения. Ts представляет собой тозил. Для осуществления взаимодействия соединений (**C1**) и (**C2**) с NH_2R^4 могут быть использованы любые подходящие условия реакции, известные в данной области, например, описанные в WO 2005/095400 и WO 2007/084557 для конденсации амина с сульфинильной группой. Конкретные примеры этих условий описаны далее в экспериментальной части (например, общие схемы 13, 15, 19, 20, 23, 30, 39, 41, 42, 44, 45, 50, 53, 54, 65, 72, 73, 74, и 77).

Способы, описанные выше с отсылкой к схемам **A** и **B**, необязательно и независимо, кроме того, включают удаление защитной группы Ts у соединения структурной формулы (**XX**) с получением соединения структурной формулы **(IA)**. Согласно данному изобретению, для удаления защитной группы Ts могут быть использованы любые подходящие условия, известные в данной области. Конкретные примеры этих условий описаны далее в экспериментальной части. Детозилирование может давать соединения структурной формулы **(IA)**, где R^1 представляет собой -H. Если желательно, положение R^1 может быть алкилировано любым

подходящим способом, известным в данной области, с образованием соединения структурной формулы **(IA)**, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил.

Соединения (**A**), (**B**), (**C1**), (**C2**) и NH_2R^4 могут быть получены любым подходящим способом, известным в данной области. Конкретные примеры методов синтеза описаны далее в экспериментальной части. Например, соединение (**C1**) может быть получено, как показано на схеме C: взаимодействие соединений (**D**) и (**E**), например, в присутствии $Pd(PPh_3)_4$, может давать соединение (**F**). Соединение (**F**) может быть затем окислено в подходящих условиях, например, путем обработки мета-хлорпербензойной кислотой, с получением соединения (**C**). (См., например, подробные детали экспериментов, описанных в экспериментальной части для общей схемы 44).

Схема C



Определения и общая методика

Для целей настоящего изобретения, химические элементы указаны в соответствии с периодической системой элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry и Physics, 75th Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в “Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausolito: 1999, и “March’s Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. и March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в настоящее описание в виде ссылок.

Как здесь описано, соединения по изобретению необязательно могут быть замещены одним или несколькими заместителями, такими, как в основном проиллюстрировано ниже или как показано примерами представителей классов, подклассов и образцов по

изобретению. Следует учесть, что фраза “необязательно замещенный” взаимозаменяема с фразой “замещенный или незамещенный”. Обычно термин “замещенный”, либо предворяемый термином “необязательно”, либо нет, относится к замене одного или нескольких водородных радикалов в данной структуре на радикал конкретного заместителя. Если не указано иного, необязательно замещенная группа может иметь заместитель в каждом способном к замещению положении. Когда более одного положения в данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из конкретной группы, заместители могут быть либо одинаковыми, либо различными в каждом положении. Когда термин “необязательно замещенный” предворяет список, указанный термин относится ко всем последующим способным к замещению группам, указанным в этом списке. Если радикал или структура заместителя не определены или указаны как “необязательно замещенный”, радикал или структура заместителя являются незамещенными. Например, если X представляет собой необязательно замещенный C_1-C_3 алкил или фенил; то X может быть либо необязательно замещенным C_1-C_3 алкилом, либо необязательно замещенным фенилом. Подобным же образом, если термин “необязательно замещенный” завершает список, указанный термин относится также ко всем способным к замещению группам, указанным в предшествующем списке, если не указано иного. Например, если X представляет собой C_1-C_3алкил или фенил, где X является необязательно и независимо замещенным J^X, то оба: и C_1-C_3алкил, и фенил могут быть необязательно замещены J^X. Как ясно любому среднему специалисту в данной области, такие группы как H, галоген, NO_2, CN, NH_2, OH или OCF_3 не могут быть замещенными.

Фраза "вплоть до", как используется в описании, относится к нулю или к любому целому числу, которое равно или меньше, чем указанное последующее число во фразе. Например, "вплоть до 3" обозначает любое из 0, 1, 2 и 3. Как здесь описано, область конкретных чисел атомов включает любые целые числа. Например, группа, содержащая 1-4 атома, могла бы иметь 1, 2, 3 или 4 атома.

Выбор заместителей и сочетаний заместителей,

представленных в данном изобретении, должен быть таким, чтобы в результате образовывались стабильные или химически возможные соединения. Термин “стабильный”, как используется в настоящем описании, относится к соединениям, которые по существу не изменяются, когда они находятся в условиях, необходимых для их получения, определения и, в частности, для их выделения, очистки и использования по одному или нескольким назначениям, описанным здесь. В некоторых вариантах осуществления изобретения стабильным соединением или химически возможным соединением является соединение, которое существенно не изменяется при хранении в течение как минимум недели при температуре 40°C или менее в отсуствие влаги или других химически реакционноактивных условий. Рассматривается только такой выбор и сочетание заместителей, которые приводят к образованию стабильной структуры. Такой выбор и сочетание ясны среднему специалисту в данной области и могут быть определены путем эксперименталного подбора.

Термин “алифатический” или “алифатическая группа”, как используется в настоящем описании, обозначает прямоцепочечную (то есть неразветвленную) или разветвленную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной или которая содержит одно или несколько звеньев ненасыщенности, но не является неароматической. Если не оговорено иного, алифатические группы содержат 1-20 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алифатические группы содержат 1-10 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления изобретения алифатические группы содержат 1-8 алифатических атомов углерода. В некоторых других вариантах осуществления изобретения алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода, и в еще некоторых других вариантах осуществления изобретения, алифатические группы содержат 1-4 алифатических атома углерода. Алифатические группы могут быть прямыми или разветвленными, замещенными или незамещенными алкильными, алкенильными или алкинильными группами. Конкретные примеры включают, но этим не ограничиваются, метил, этил,

изопропил, н-пропил, втор-бутил, винил, н-бутенил, этинил и трет-бутил и ацетилен.

Термин “алкил”, как используется в настоящем описании, обозначает насыщенную прямую или разветвленную углеводородную цепь. Термин “алкенил”, как используется в настоящем описании, обозначает насыщенную прямую или разветвленную углеводородную цепь, содержащую одну или несколько двойных связей. Термин “алкинил”, как используется в настоящем описании, обозначает насыщенную прямую или разветвленную углеводородную цепь, содержащую одну или несколько тройных связей. Каждая из групп “алкил”, “алкенил” или “алкинил”, как используется в настоящем описании, может быть необязательно замещена, как указано ниже. В некоторых вариантах осуществления изобретения “алкил” представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_4 алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения “алкенил” представляет собой C_2-C_6 алкенил или C_2-C_4 алкенил. В некоторых вариантах осуществления изобретения “алкинил” представляет собой C_2-C_6 алкинил или C_2-C_4 алкинил.

Термин “циклоалифатический” (или “карбоцикл”, или “карбоциклил”, или “карбоциклический”) относится к содержащей только атомы углерода неароматической кольцевой системе, которая может быть насыщенной или содержать одно или несколько звеньев ненасыщенности, имеющей от трех до четырнадцати кольцевых атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения число атомов углерода составляет от 3 до 10. В других вариантах осуществления изобретения число атомов углерода составляет от 4 до 7. В еще других вариантах осуществления изобретения число атомов углерода составляет 5 или 6. Термин охватывает моноциклические, бициклические или полициклические, конденсированные, спиро или мостиковые карбоциклические кольцевые системы. Термин охватывает полициклические кольцевые системы, в которых карбоциклическое кольцо может быть “конденсировано” с одним или несколькими неароматическими карбоциклическими или гетероциклическими кольцами или с одним или несколькими ароматическими кольцами или их сочетанием, где радикал или точка присоединения

находится на карбоциклическом кольце. “Конденсированные” бициклические кольцевые системы включают два кольца, у которых два соседних кольцевых атома являются общими. Мостиковая бициклическая группа включают два кольца, у которых три или четыре соседние кольцевые атомы являются общими. В спиро бициклических кольцевых системах общим является один кольцевой атом. Примеры циклоалифатических групп включают, но этим не ограничиваются, циклоалкильные и циклоалкенильные группы. Конкретные примеры включают, но этим не ограничиваются, циклогексил, циклопропенил и циклобутил.

Термин “гетероцикл” (или “гетероциклил”, или “гетероциклический”, или “неароматический гетероцикл”), как используется в настоящем описании, относится к неароматической кольцевой системе, которая может быть насыщенной или содержать одно или несколько звеньев ненасыщенности, имеющей от трех до четырнадцати кольцевых атомов, в которой один или несколько кольцевых атомов углерода заменены на гетероатом, такой как N, S или O, и каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 членов. В некоторых вариантах осуществления изобретения неароматические гетероциклические кольца содержат в кольце вплоть до трех гетероатомов, выбранных из N, S и O. В других вариантах осуществления изобретения неароматические гетероциклические кольца содержат в кольцевой системе вплоть до двух гетероатомов, выбранных из N, S и O. В еще других вариантах осуществления изобретения неароматические гетероциклические кольца содержат вплоть до двух гетероатомов, выбранных из N и O. Термин охватывает моноциклические, бициклические или полициклические конденсированные, спиро или мостиковые гетероциклические кольцевые системы. Термин также охватывает полициклические кольцевые системы, в которых гетероциклическое кольцо может быть конденсировано с одним или несколькими неароматическими карбоциклическими или гетероциклическими кольцами или с одним или несколькими ароматическими кольцами или их сочетанием, где радикал или точка присоединения находятся на гетероциклическом кольце. Примеры гетероциклов включают, но этим не ограничиваются, пиперидинил, пиперазинил,

пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, азепанил, диазепанил, триазепанил, азоканил, диазоканил, триазоканил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, оксазоканил, оксазепанил, тиазепанил, тиазоканил, бензимидазолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, тетрагидротиофенил, морфолино, включая, например, 3-морфолино, 4-морфолино, 2-тиоморфолино, 3-тиоморфолино, 4-тиоморфолино, 1-пирролидинил, 2-пирролидинил, 3-пирролидинил, 1-тетрагидропиперазинил, 2-тетрагидропиперазинил, 3-тетрагидропиперазинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 1-пиразолинил, 3-пиразолинил, 4-пиразолинил, 5-пиразолинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-пиперидинил, 2-тиазолидинил, 3-тиазолидинил, 4-тиазолидинил, 1-имидазолидинил, 2-имидазолидинил, 4-имидазолидинил, 5-имидазолидинил, индолинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, бензотиоланил, бензодитианил, 3-(1-алкил)бензимидазол-2-онил и 1,3-дигидроимидазол-2-онил.

Термин “арил” (или “арильное кольцо” или “арильная группа”), используемый самостоятельно или как часть большей группы в виде “аралкил”, “аралкокси”, “арилоксиалкил” или “гетероарил” относится к обеим, как к карбоциклическим, так и к гетероциклическим ароматическим кольцевым системам. Термин “арил” может исользоваться взаимозаменяемо с термином “арильное кольцо” или “арильная группа”.

“Карбоциклические ароматические кольцевые” группы содержат только углеродные кольцевые атомы (обычно от шести до четырнадцати) и включают моноциклические ароматические кольца, такие как фенил, и конденсированные полициклические ароматические кольцевые системы, в который два или более карбоциклических ароматических кольца конденсированы один с другим. Примеры включают 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрацил и 2-антрацил. Также включенной в объем термина “карбоциклическое ароматическое кольцо” или “карбоциклическая ароматическая группа”, как используется в настоящем описании, является группа, в которой ароматическое кольцо “конденсировано” с одним

или несколькими неароматическими кольцами (карбоциклическими или гетероциклическими), такая как инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил, где радикал или место присоединения находится на ароматическом кольце.

Термины “гетероарил”, “гетероароматический”, “гетероарильное кольцо”, “гетероарильная группа”, “ароматический гетероцикл” или “гетероароматическая группа”, используемые самостоятельно или как часть большей группы в виде “гетероаралкила” или “гетероарилалкокси”, относятся к гетероароматическим кольцевым группам, имеющим от пяти до четырнадцати членов, включая моноциклические гетероароматические кольца и полициклические ароматические кольца, в которых моноциклическое ароматическое кольцо конденсировано с одним или несколькими другими ароматическими кольцами. Гетероарильные группы содержат один или несколько кольцевых гетероатомов. В объем термина “гетероарил”, как используется в настоящем описании, также включена группа, в которой ароматическое кольцо “конденсировано” с одним или несколькими неароматическими кольцами (карбоциклическими или гетероциклическими), где радикал или точка присоединения находятся ароматическом кольце. Бициклическое 6,5 гетероароматическое кольцо, как используется в настоящем описании, например, представляет собой шестичленное гетероароматическое кольцо, конденсированное со вторым пятичленным кольцом, где радикал или точка присоединения находятся на шестичленном кольце. Примеры гетероарильных групп включают пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, имидазолил, пирролил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил или тиадиазолил включая, например, 2-фуранил, 3-фуранил, N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-оксадиазолил, 5-оксадиазолил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, 3-пиразолил, 4-пиразолил, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 3-пиридазинил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил,

2-триазолил, 5-триазолил, тетразолил, 2-тиенил, 3-тиенил, карбазолил, бензимидазолил, бензотиенил, бензофуранил, индолил, бензотриазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензимидазолил, изохинолинил, индолил, изоиндолил, акридинил, бензизоксазолил, изотиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, пуринил, пиразинил, 1,3,5-триазинил, хинолинил (например, 2-хинолинил, 3-хинолинил, 4-хинолинил) и изохинолинил (например, 1-изохинолинил, 3-изохинолинил или 4-изохинолинил).

Как используется в настоящем описании, “цикло”, “циклический”, “циклическая группа” или “циклический радикал”, включают моно-, би- и трициклические кольцевые системы, включая циклоалифатическую, гетероциклоалифатическую, карбоциклическую арильную или гетероарильную, каждая из которых уже охарактеризована выше.

Как используется в настоящем описании, “бициклическая кольцевая система” включает 8-12 (например, 9, 10 или 11)-членные структуры, которые образуют два кольца, где указанные два кольца обладают по меньшей мере одним общим атомом (например, 2 общими атомами). Бициклические кольцевые системы включают бициклоалифатические (например, бициклоалкильные или бициклоалкенильные), бициклогетероалифатические, бициклические карбоциклические арилы и бициклические гетероарилы.

Как используется в настоящем описании, “мостиковая бициклическая кольцевая система” относится к бициклической гетероциклоалифатической кольцевой системе или бициклической циклоалифатической кольцевой системе, в которой кольца являются мостиковыми. Примеры мостиковых бициклических кольцевых систем включают, но этим не ограничиваются, адамантанил, норборнанил, бицикло[3,2,1]октил, бицикло[2,2,2]октил, бицикло[3,3,1]нонил, бицикло[3,2,3]нонил, 2-окса-бицикло[2,2,2]октил, 1-аза-бицикло[2,2,2]октил, 3-аза-бицикло[3,2,1]октил и 2,6-диокса-трицикло[3,3,1,03,7]нонил. Мостиковая бициклическая кольцевая система может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, такими как алкил (включая карбоксиалкил,

гидроксиалкил и галогеналкил, такой как трифторметил), алкенил, алкинил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил, карбоциклический арил, гетероарил, алкокси, циклоалкилокси, гетероциклоалкилокси, (карбоциклический арил)окси, гетероарилокси, аралкилокси, гетероаралкилокси, ароил, гетероароил, нитро, карбокси, алкоксикарбонил, алкилкарбонилокси, аминокарбонил, алкилкарбониламино, циклоалкилкарбониламино, (циклоалкилалкил)карбониламино, (карбоциклический арил)карбониламино, аралкилкарбониламино, (гетероциклоалкил)карбониламино, (гетероциклоалкилалкил)карбониламино, гетероарилкарбониламино, гетероаралкилкарбониламино, циано, галоген, гидрокси, ацил, меркапто, алкилсульфанил, сульфокси, мочевина, тиомочевина, сульфамоил, сульфамид, оксо или карбамоил.

Как используется в настоящем описании, “мостик” относится к связи или атому или неразветвленной цепи атомов, связывающих две разные части молекулы. Два атома, которые соединены через мостик (обычно, но не всегда, два третичных атома углерода) обозначаются как “узловые”.

Как используется в настоящем описании, термин “спиро” относится к кольцевым системам, имеющим только один общий атом (обычно четвертичный углерод) между двумя кольцами.

Термин “кольцевой атом” обозначает атом, такой как C, N, O или S, который входит в состав кольца ароматической группы, циклоалкильной группы или неароматического гетероциклического кольца.

“Замещаемый кольцевой атом” в ароматической группе представляет собой кольцевой атом углерода или азота, несущий атом водорода. Водород может быть необязательно заменен на подходящую группу заместителя. Так, термин “замещаемый кольцевой атом” не включает кольцевой азот или атомы углерода, которые пространственно затруднены, когда два кольца являются конденсированными. Кроме того, “замещаемый кольцевой атом” не включает кольцевые атомы углерода или азота, когда на структуре показано, что они уже присоединены к радикалу, отличному от

водорода.

Термин “гетероатом” обозначает один или несколько атомов кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (включая любые окисленные формы азота, серы, фосфора или кремния; кватернизированную форму любого основания азота; или замещаемый азот гетероциклического кольца, например, N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR^+ (как в N-замещенном пирролидиниле)).

Как используется в настоящем описании, необязательно замещенный аралкил может быть замещенным как в алкильной, так и в арильной части. Если не указано иного, как используется в настоящем описании, необязательно замещенный аралкил необязательно замещен в арильной части.

В некоторых вариантах осуществления изобретения алифатическая или гетероалифатическая группа или неароматическое гетероциклическое кольцо могут содержать один или несколько заместителей. Подходящие заместители насыщенного углерода алифатической или гетероалифатической группы или неароматического гетероциклического кольца выбраны из перечисленных выше, например, из указанных в определениях J^A, J^B, J^{C1}, J^{D1} и J^{E1}. Другие подходящие заместители включают те, которые перечислены в качестве приемлемых для ненасыщенного углерода карбоциклической арильной или гетероарильной группы и, кроме того, включают следующие: =O, =S, $=NNHR^*$, $=NN(R^*)_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHCO_2$(алкил), $=NNHSO_2$(алкил) или $=NR^*$, где каждый R^* независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы. Необязательные заместители в алифатической группе R^* выбраны из NH_2, NH(C_{1-4} алифатической группы), N(C_{1-4} алифатической группы)$_2$, галогена, C_{1-4} алифатической группы, OH, O(C_{1-4} алифатической группы), NO_2, CN, CO_2H, CO_2(C_{1-4} алифатической группы), O(галоген C_{1-4} алифатической группы) или галоген(C_{1-4} алифатической группы), где каждая из следующих C_{1-4}алифатических групп R^* является незамещенной.

В некоторых вариантах осуществления изобретения необязательные заместители на атоме азота неароматического гетероциклического кольца включают те, которые уже

использовались выше, например, в определениях J^B, J^{D1} и J^{E1}. Другие подходящие заместители включают $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ или $-NR^+SO_2R^+$; где R^+ представляет собой водород, необязательно замещенный C_{1-6} алифатической группой, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный -O(Ph), необязательно замещенный $-CH_2(Ph)$, необязательно замещенный $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$; необязательно замещенный -CH=CH(Ph); или незамещенный 5-6-членный гетероарил или гетероциклическое кольцо, содержащие от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота или серы, или два независимых R^+ на одном и том же заместителе или разные заместители, взятые вместе с атомом(ами), к которому(ым) присоединена каждая группа R^+, образуют 5-8-членный гетероциклил, карбоциклический арил или гетероарильное кольцо или 3-8-членное циклоалкильное кольцо, где указанные гетероарильное или гетероциклильное кольцо содержат 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Необязательные заместители на алифатической группе или фенильном кольце R^+ выбраны из NH_2, $NH(C_{1-4}$ алифатической группы), $N(C_{1-4}$ алифатической группы$)_2$, галогена, C_{1-4} алифатической группы, OH, $O(C_{1-4}$ алифатической группы), NO_2, CN, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ алифатической группы), O(галоген C_{1-4} алифатической группы) или галоген(C_{1-4} алифатической группы), где каждая из вышеуказанных C_{1-4}алифатических групп R^+ является незамещенной.

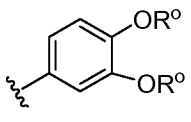
В некоторых вариантах осуществления изобретения карбоциклическая арильная (включая аралкильную, аралкокси, арилоксиалкильную и тому подобное) или гетероарильная (включая гетероаралкильную и гетероарилалкокси и тому подобное) группа могут содержать один или несколько заместителей. Подходящие заместители на ненасыщенном атоме углерода карбоциклического арила или гетероарильной группы выбраны из тех, которые перечислены выше, например, в определениях J^A, J^B, J^{C1}, J^{D1} и J^{E1}. Другие подходящие заместители включают галоген; $-R^\circ$; $-OR^\circ$; $-SR^\circ$; 1,2-метилендиоксо; 1,2-этилендиоксо; фенил (Ph), необязательно

замещенный R°; -O(Ph), необязательно замещенный R°; $-(CH_2)_{1-2}$(Ph), необязательно замещенный R°; -CH=CH(Ph), необязательно замещенный R°; $-NO_2$; -CN; $-N(R^{\circ})_2$; $-NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$; $-NR^{\circ}C(S)R^{\circ}$; $-NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$; $-NR^{\circ}C(S)N(R^{\circ})_2$; $-NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$; $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$; $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$; $-NR^{\circ}NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$; $-C(O)C(O)R^{\circ}$; $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$; $-CO_2R^{\circ}$; $-C(O)R^{\circ}$; $-C(S)R^{\circ}$; $-C(O)N(R^{\circ})_2$; $-C(S)N(R^{\circ})_2$; $-OC(O)N(R^{\circ})_2$; $-OC(O)R^{\circ}$; $-C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(NOR^{\circ})R^{\circ}$; $-S(O)_2R^{\circ}$; $-S(O)_3R^{\circ}$; $-SO_2N(R^{\circ})_2$; $-S(O)R^{\circ}$; $-NR^{\circ}SO_2N(R^{\circ})_2$; $-NR^{\circ}SO_2R^{\circ}$; $-N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(=NH)-N(R^{\circ})_2$ или $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^{\circ}$; где каждый независимый R° выбран из водорода, необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы, незамещенного 5-6-членного гетероарильного или гетероциклического кольца, фенила, -O(Ph) или $-CH_2$(Ph), или два независимых R°, на одном и том же заместителе или на разных заместителях, взятые вместе с атомом(ами), к которому(ым) присоединена каждая группа R°, образуют 5-8-членный гетероциклил, карбоциклическое арильное или гетероарильное кольцо или 3-8-членное циклоалкильное кольцо, где указанное гетероарильное или гетероциклильное кольцо содержат 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Необязательные заместители на алифатической группе R° выбраны из NH_2, $NH(C_{1-4}$ алифатической группы), $N(C_{1-4}$ алифатической группы)$_2$, галогена, C_{1-4} алифатической группы, OH, $O(C_{1-4}$ алифатической группы), NO_2, CN, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ алифатической группы), O(галогенC_{1-4} алифатической группы) или галогенC_{1-4} алифатической группы, CHO, $N(CO)(C_{1-4}$ алифатической группы), $C(O)N(C_{1-4}$ алифатической группы), где каждая из вышеуказанных C_{1-4}алифатических групп R° является незамещенной.

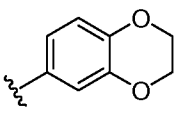
Неароматические азотсодержащие гетероциклические кольца, которые замещены на кольцевом атоме азота и присоединены к остальной части молекулы по кольцевому атому углерода указаны выше как N замещенные. Например, N алкил пиперидинильная группа присоединена к остальной части молекулы во втором, третьем или четвертом положении пиперидинильного кольца и замещена по кольцевому азоту алкильной группой. Неароматические

азотсодержащие гетероциклические кольца, такие как пиразинил, который замещен на кольцевом азоте и присоединен к остатку молекулы по второму кольцевому атому азота, указаны выше как N' замещенные-N-гетероциклы. Например, N' ацил N-пиразинильная группа присоединена к остатку молекулы по одному кольцевому атому азота и замещена на втором кольцевом атоме азота ацильной группой.

Термин "ненасыщенный", как используется в настоящем описании, обозначает, что группа имеет одно или несколько звеньев ненасыщенности.

Как указано подробно выше, в некоторых вариантах осуществления изобретения два независимых R° (или R^{+}, или любая другая переменная, подобным образом определенная выше), могут быть взяты вместе с атомом(ами), к которому(ым) каждая переменная присоединена с образованием 5-8-членного гетероциклила, карбоциклического арильного или гетероарильного кольца или 3-8-членного циклоалкильного кольца. Примерами колец, которые образуются, когда два независимых R° (или R^{+}, или любая другая переменная, подобным образом определенная выше), взятые вместе с атомом(ами), к которому(ым) каждая переменная присоединена, включают, но этим не ограничиваются, следующие: a) два независимых R° (или R^{+}, или любая другая переменная подобным образом определенная в настоящем описании), которые присоединены к одному и тому же атому и, взятые вместе с этим атомом, образуют кольцо, например, $N(R^{\circ})_2$, где оба R°, взятые вместе с атомом азота, образуют пиперидин-1-ильную, пиперазин-1-ильную или морфолин-4-ильную группу; и b) два независимых R° (или R^{+}, или любая другая переменная, подобным образом определенная в настоящем описании), которые присоединены к разным атомам и, взятые вместе вместе с обоими этими атомами, образуют кольцо, например, где фенильная группа, является замещенной двумя OR° 

, указанные два R°, взятые вместе атомами кислорода, к которому они присоединены, образуют конденсированное 6-членное кислородсодержащее кольцо:

 . Следует учесть, что могут быть образованы варианты других колец, когда два независимых R° (или R^{+}, или любая другая переменная, подобным образом определенная в настоящем описании), взятые вместе с атомом(ами), к которому(ым) каждая переменная присоединена, и что примеры, описанные подробно выше, не предназначены для ограничения изобретения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная или алифатическая цепь может необязательно прерываться другим атомом или группой. Это обозначает, что метиленовое звено алкильной или алифатической цепи необязательно заменено указанным другим атомом или группой. Примеры таких атомов или групп могут включать, но этим не ограничиваются, те, которые перечислены в определениях Q^1, Y^1, Q^2 и Q^3. Дальнейшие примеры включают -NR-, -O-, -S-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NR-, -C(=N-CN)-, -NRCO-, -NRC(O)O-, $-SO_2NR-$, $-NRSO_2-$, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR-, $-NRSO_2NR-$, -SO- или $-SO_2-$, где R определен выше.

Как используетсяв настоящем описании, “амино” группа относится к $-NR^XR^Y$, где каждый из R^X и R^Y независимо представляет собой -H, C_1-C_6 алифатическую группу, C_{3-7} неароматический карбоцикл, 5-6-членный карбоциклический арил или гетероарил или 4-7-членный неароматический гетероцикл, каждый из которых независимо определен в настоящем описании и необязательно замещен. Подходящие заместители карбоцикла, карбоциклического арила, гетероарила и гетероцикла, каждый независимо, включают галоген, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкил), $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, C_1-C_6 алкил, $-O(C_1$-C_6 алкил), -C(O)OH, $-C(O)O(C_1$-C_6 алкил), $-OC(O)(C_1$-C_6 алкил), $-NHC(O)(C_1$-C_6 алкил), $-NHC(O)O(C_1$-C_6 алкил), $-C(O)NH(C_1$-C_6 алкил) и $-C(O)N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, где каждая из указанных алкильных групп является необязательно и независимо замещенной одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила) и $-N(C_1$-C_4 алкила$)_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4

алкила) и C_1-C_4 алкокси. Подходящие заместители для C_1-C_6 алифатической группы (включая C_1-C_6 алкил) включают галоген, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкил), $-N(C_1$-C_6 алкил)$_2$, $-O(C_1$-C_6 алкил), $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1$-C_6 алкил), $-OC(O)(C_1$-C_6 алкил), $-NHC(O)(C_1$-C_6 алкил), $-NHC(O)O(C_1$-C_6 алкил), $-C(O)NH(C_1$-C_6 алкил), $-C(O)N(C_1$-C_6 алкил)$_2$, фенила, 5-6-членный гетероарил, 5-6-членный неароматический гетероцикл и C_3-C_7 карбоцикл, где каждая из указанных алкильных групп являются необязательно и независимо замещенной одним или несколькими заместители, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси, и где каждый из указанных фенила, гетероарила, гетероцикла и карбоцикла является необязательно и независимо замещенными одним или несколькими заместителями, описанными выше в отношении карбоцикла, карбоциклического арила, гетероарила и гетероцикла, представленными R^X и R^Y. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R^X и R^Y независимо представляет собой -H, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу или необязательно замещенный C_{3-8} неароматический карбоцикл. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R^X и R^Y независимо представляет собой -H или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R^X и R^Y независимо представляет собой -H или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси. Примеры аминогрупп включают $-NH_2$, алифатический амино, алкиламино, диалкиламино или ариламино. Как используется в настоящем описании, “алифатическая амино” группа относится к $-NR^XR^Y$, где R^X представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, необязательно замещенную, как описано выше; и R^Y представляет собой -H или C_{1-6} алифатическую группу, необязательно замещенную, как описано выше. Как используется в настоящем описании, “алкиламино”

группа относится к $-NHR^X$, где R^X представляет собой C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную, как описано выше. Как используется в настоящем описании, “диалкиламино” группа относится к $-NR^XR^Y$, где каждая из R^X и R^Y независимо представляет собой C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную, как описано выше. Как используется в настоящем описании, “ариламино” группа относится к $-NR^XR^Y$, где R^X представляет собой 5-6-членный карбоциклический арил или гетероарил, и R^Y представляет собой -H или 5-6-членный карбоциклический арил или гетероарил, где каждая из указанных карбоциклических арильных и гетероарильных групп независимо и необязательно замещены, как описано выше. Когда термин “амино” не обозначает концевую группу (например, алкилкарбониламино), он обозначает $-NR^X-$. R^X имеет те же значения, которые указаны выше. В одном варианте осуществления изобретения аминогруппа представляет собой $-NH_2$ или алифатический амино. В другом варианте осуществления изобретения аминогруппа представляет собой $-NH_2$, алкиламино или диалкиламино. В еще одном варианте осуществления изобретения аминогруппа представляет собой $-NH_2$ или ариламино. В еще одном варианте осуществления изобретения аминогруппа представляет собой $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил) или $-N(C_1-C_6$ алкил$)_2$, где каждая из алкильных групп является необязательно и независимо замещенной одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Как используется в настоящем описании, “амидо” охватывает как “аминокарбонил”, так и “карбониламино”. Указанные термины, когда используются самостоятельно или в связи с другой группой, относятся к амидогруппе, такой как $N(R^XR^Y)-C(O)-$ или $R^YC(O)-N(R^X)-$, когда являются концевыми, и $-C(O)-N(R^X)-$ или $-N(R^X)-C(O)-$, когда являются промежуточными, где R^X и R^Y определены выше. Примеры амидогрупп включают алкиламидо (такой как алкилкарбониламино, или алкилкарбониламино, или алкиламинокарбонил), (гетероциклоалифатический)амидо,

(гетероаралкил)амидо, (гетероарил)амидо, (гетероциклоалкил)алкиламидо, ариламидо, аралкиламидо, (циклоалкил)алкиламидо или циклоалкиламидо. В некоторых вариантах осуществления изобретения амидогруппа представляет собой $-NHC(O)(C_1-C_6$ алкил), $-N(C_1-C_6$ алкил)$C(O)(C_1-C_6$ алкил), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ алкил) или $-C(O)NH(C_1-C_6$ алкил$)_2$, где каждый из указанных алкилов является необязательно и независимо замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси. В некоторых вариантах осуществления изобретения амидогруппа представляет собой $-NHC(O)(C_1-C_6$ алкил), $-N(C_1-C_6$ алкил)$C(O)(C_1-C_6$ алкил), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ алкил) или $-C(O)NH(C_1-C_6$ алкил$)_2$, где каждая из алкильных групп является необязательно и независимо замещенной одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси.

Как используется в настоящем описании, группа “мочевина” относится к структуре $-NR^X-CO-NR^YR^Z$, и группа “тиомочевина” относится к структуре $-NR^X-CS-NR^YR^Z$, когда они являются концевыми, и $-NR^X-CO-NR^Y-$ или $-NR^X-CS-NR^Y-$, когда они являются промежуточными, где R^X, R^Y и R^Z, каждый независимо, имеют значения, указанные выше.

Как используется в настоящем описании, группа “ацил” относится к формильной группе или $R^X-C(O)-$ (такой как -алкил-C(O)-, также относится к “алкилкарбонилу”), где R^X и “алкил” были определены ранее. Ацетил и пивалоил являются примерами ацильных групп.

Как используется в настоящем описании, “карбокси” группа относится к $-COOH$, $-COOR^X$, $-OC(O)H$, $-OC(O)R^X$, когда является концевой группой; или $-OC(O)-$ или $-C(O)O-$, когда является промежуточной группой, где R^x имеет значения, указанные выше.

Термин “гидроксил”, или “гидрокси”, или “спиртовая группа” относится к $-OH$.

Как используется в настоящем описании, “алкоксикарбонил,” который охватывается термином “карбокси”, используемый самостоятельно или в сочетании с другой группой, относится к такой группе, как (алкил-O)-C(O)-.

Как используется в настоящем описании, “карбонил” относится к -C(O)-.

Как используется в настоящем описании, “оксо” относится к =O.

Как используется в настоящем описании, термин “алкокси” или “алкилтио”, как используется в настоящем описании, относится к алкильной группе, как определено ранее, присоединенной к молекуле через атом кислорода (“алкокси”, например, -O-алкил) или серы (“алкилтио”, например, -S-алкил) атом.

Как используется в настоящем описании, термин “галоген” обозначает F, Cl, Br или I.

Как используется в настоящем описании, термин “циано” или “нитрил” относится к -CN или -C≡N.

Термины “алкоксиалкил”, “алкоксиалкенил”, “алкоксиалифатический” и “алкоксиалкокси” обозначают алкил, алкенил, алифатическую группу или алкокси, которые в некоторых случаях могут быть замещены одной или несколькими алкоксигруппами.

Термины “галогеналкил”, “галогеналкенил”, “галогеналифатический” и “галогеналкокси” обозначают алкил, алкенил, алифатическую группу или алкокси, которые в некоторых случаях могут быть замещены одним или несколькими атомами галогена. Данный термин включает перфторированные алкильные группы, такие как $-CF_3$ и $-CF_2CF_3$.

Термины “цианоалкил”, “цианоалкенил”, “цианоалифатическая группа” и “цианоалкокси” обозначают алкил, алкенил, алифатическую группу или алкокси, которые в некоторых случаях могут быть замещены одной или несколькими цианогруппами. В некоторых вариантах осуществления изобретения цианоалкил представляет собой (NC)-алкил-.

Термины “аминоалкил”, “аминоалкенил”, “аминоалифатическая

группа” и “аминоалкокси” обозначают алкил, алкенил, алифатическую группу или алкокси, которые в некоторых случаях могут быть замещены одной или несколькими аминогруппами, где аминогруппа имеет значения, указанные выше. В некоторых вариантах осуществления изобретения аминоалифатическая группа представляет собой C_1-C_6 алифатическую группу, замещенную одной или несколькими $-NH_2$ группами. В некоторых вариантах осуществления изобретения аминоалкил относится к структуре $(R^XR^Y)N$-алкил-, где каждый из R^X и R^Y независимо имеет значения, указанные выше. В некоторых конкретных вариантах осуществления изобретения аминоалкил представляет собой C_1-C_6, замещенный одной или несколькими $-NH_2$ группами. В некоторых конкретных вариантах изобретения аминоалкенил представляет собой C_1-C_6 алкенил, замещенный одной или несколькими $-NH_2$ группами. В некоторых вариантах осуществления изобретения аминоалкокси представляет собой $-O(C_1$-C_6 алкил), где алкильная группа является замещенной одной или несколькими $-NH_2$ группами.

Термины “гидроксиалкил”, “гидроксиалифатическая группа” и “гидроксиалкокси” обозначают алкил, алифатическую группу или алкокси, которые в некоторых случаях могут быть замещены одной или несколькими -OH группами.

Термины “алкоксиалкил”, “алкоксиалифатическая группа” и “алкоксиалкокси” обозначают алкил, алифатическую группу или алкокси, которые в некоторых случаях могут быть замещены одной или несколькими алкоксигруппами. Например, “алкоксиалкил” относится к алкильной группе, такой как (алкил-O)-алкил-, где алкил имеет значения, указанные выше.

Термин “карбоксиалкил” обозначает алкил, замещенный одной или несколькими карбоксигруппами, где алкил и карбокси имеют значения, указанные выше.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждая из аминогрупп, указанных в описании для переменных структурных формул **I-VI** и **XI(A)-XIV** (например, R^6, R^7, J^{E1}, R, R’, R’’, R*, R^a, R^b и R^c) выше, независимо представляет собой $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкил), $-NH(C_3$-C_6 карбоцикл), $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$ или $-N(C_1$-C_6 алкил$)(C_3$-C_6 карбоцикл), где указанные алкильная и

карбоциклическая группы, каждая необязательно и независимо, замещены одним или несколькими заместителями, независимо, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси; каждая из карбоксигрупп, указанных в описании для переменных структурных формул **I-VI** и **XI(A)-XIV** (например, R^6, R^7, J^{E1}, R, R′, R′′, R*, R^a, R^b и R^c) выше, независимо представляет собой $-C(O)O(C_1-C_6$ алкил), $-OC(O)(C_1-C_6$ алкил), $-C(O)O(C_3-C_6$ карбоцикл), $-OC(O)(C_3-C_6$ карбоцикл) или $-CO_2H$, где указанные алкильные и карбоциклические группы, каждая необязательно и независимо, замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси; каждая из амидогрупп, указанных в описании для переменных структурных формул **I-VI** и **XI(A)-XIV** (например, R^6, R^7, J^{E1}, R, R′, R′′, R*, R^a, R^b и R^c) выше, независимо представляет собой $-NHC(O)(C_1-C_6$ алкил), $-N(C_1-C_6$ алкил$)C(O)(C_1-C_6$ алкил), $-C(O)NH(C_1-C_6$ алкил), $-C(O)N(C_1-C_6$ алкил$)_2$, $-NHC(O)(C_3-C_6$ карбоцикл), $-N(C_1-C_6$ алкил$)C(O)(C_3-C_6$ карбоцикл), $-C(O)NH(C_3-C_6$ карбоцикл), $-C(O)N(C_1-C_6$ алкил$)(C_3-C_6$ карбоцикл) или $-C(O)NH_2$, где указанные алкильная и карбоциклическая группы, каждая необязательно и независимо, замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси; каждая из аминоалкильных групп, указанных в описании для переменных структурных формул **I-VI** и **XI(A)-XIV** (например, R^8, R^9 и R′′) выше, независимо представляет собой C_1-C_6 алкильную группу, замещенную одной или несколькими аминогруппами, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила) и $-N(C_1-C_4$ алкила$)_2$; и каждая из аминоалкоксигрупп, указанных в описании для переменных структурных формул **I-VI** и **XI(A)-XIV** (например, R^6, R^7, R^8, R^9,

R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R, R′ и R′′) выше, независимо представляет собой группу -O(C_1-C_6 алкил), где алкильная группа является замещенной одной или несколькими аминогруппами, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила) и -N(C_1-C_4 алкила)$_2$.

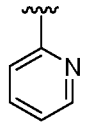
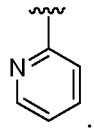
В некоторых вариантах осуществления изобретения каждая из аминогрупп, указанных в описании для переменных структурных формул **I-VI** и **XI(A)-XIV** (например, R^6, R^7, J^{E1}, R, R′, R′′, R*, R^a, R^b и R^c) выше, независимо представляет собой $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 алкил) или -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, где указанные алкильные группы, каждая необязательно и независимо, замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси; каждая из карбоксигрупп, указанных в описании для переменных структурных формул **I-VI** и **XI(A)-XIV** (например, R^6, R^7, J^{E1}, R, R′, R′′, R*, R^a, R^b и R^c) выше, независимо представляет собой -C(O)O(C_1-C_6 алкил), -OC(O)(C_1-C_6 алкил) или $-CO_2H$, где указанные алкильные группы, каждая необязательно и независимо, замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси; каждая из амидогрупп, указанных в описании для переменных структурных формул **I-VI** и **XI(A)-XIV** (например, R^6, R^7, J^{E1}, R, R′, R′′, R*, R^a, R^b и R^c) выше, независимо представляет собой -NHC(O)(C_1-C_6 алкил), -N(C_1-C_6 алкил)C(O)(C_1-C_6 алкил), -C(O)NH(C_1-C_6 алкил), -C(O)N(C_1-C_6 алкил)$_2$ или $-C(O)NH_2$, где указанные алкильные группы, каждая необязательно и независимо, замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси; каждая из аминоалкильных групп, указанных в описании для переменных структурных формул **I-VI** и **XI(A)-XIV** (например, R^8, R^9 и R′′)

выше, независимо представляет собой C_1-C_6 алкильную группу, замещенную одной или несколькими аминогруппами, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила) и $-N(C_1$-C_4 алкила)$_2$; и каждая из аминоалкоксигрупп, указанных в описании для переменных структурных формул **I-VI** и **XI(A)-XIV** (например, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R, R′ и R′′) выше, независимо представляет собой группу $-O(C_1$-C_6 алкил), где алкильная группа является замещенной одной или несколькими аминогруппами, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила) и $-N(C_1$-C_4 алкила)$_2$.

Термины “защитная группа” и “защищающая группа”, как используется в настоящем описании, являются взаимозаменяемыми и относятся к агенту, временно блокирующему одну или несколько желаемых функциональных групп в соединении с несколькими реакционными участками. В некоторых вариантах осуществления изобретения защитная группа обладает одной или несколькими, или, в частности, всеми, следующими характеристиками: a) избирательно добавляется к функциональной группе с хорошим выходом, что дает защищенный продукт, который b) стабилен при проведении реакций по одному или нескольким другим реакционным участкам; и c) избирательно удаляется с хорошим выходом реагентами, которые не воздействуют на регенерированную функциональную группу с удаленной защитой. Специалисту в данной области понятно, что в некоторых случаях реагенты не воздействуют на другие реакционноспособные группы в соединении. В других случаях реагенты могут также взаимодействовать с другими реакционноспособными группами в соединении. Примеры защитных групп подробно описаны авторами Greene, T. W., Wuts, P. G в книге “Protective Groups in Organic Synthesis”, третье издание, John Wiley & Sons, New York: 1999 (и другие издания этой книги), полное содержание которой включено в настоящее описание в виде ссылки. Термин “азотзащитная группа”, как используется в настоящем описании, относится к агенту, используемому для временной блокировки одной или нескольких желаемых азотных реакционноспособных участков в полифункциональных соединениях. Предпочтительные азотзащитные

группы также обладают характеристиками, проиллюстрированными для защитной группы выше, и некоторые примеры азотзащитных групп также подробно описаны в части 7 авторами Greene, T. W., Wuts, P. G в книге “Protective Groups in Organic Synthesis”, третье издание, John Wiley & Sons, New York: 1999, полное содержание которой включено в настоящее описание в виде ссылки.

Как используется в настоящем описании, термин “заменяемая группа” или “удаляемая группа” относится к группе, которая связана с алифатической или ароматической группой, как указано в настоящем описании, и подвергается замене путем нуклеофильной атаки нуклеофила.

Если не указано иного, структуры, указанные в настоящем описании, подразумевают также охват всех изомерных (например, энантиомерных, диастереомерных, цис-транс, конформационных и ротационных) форм структуры. Например, R- и S-конфигурации для каждого асимметрического центра, (Z)- и (E)-изомеры по двойной связи и (Z)- и (E)-конформационные изомеры включены в данное изобретение, если только какой-то из изомеров не изображен конкретно. Как понятно специалисту в данной области, заместитель может свободно вращаться вокруг любой способной ко вращению связи. Например, заместитель, изображенный как  , также представляет собой  .

Таким образом, индивидуальные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные, цис/транс, конформационные и ротационные смеси настоящих соединений входят в объем изобретения.

Если не указано иного, все таутомерные формы соединений по изобретению входят в объем изобретения.

Кроме того, если не указано иного, структуры, указанные в настоящем описании, также подразумевают включение соединений, которые отличаются только наличием одного или нескольких

изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, обладающие настоящими структурами, за исключением того, что структуры, где водород заменен на дейтерий или тритий, или углерод заменен на углерод, обогащенный ^{13}C- или ^{14}C-изомерами, входят в объем данного изобретения. Например, соединения структурных формул **I-VI** (например, структурных формул **I**, **IA**, **II**, **III**, **IV**, **V** и **VI**) и **XI(A)-XIV** (например, структурных формул **XIA**, **XIB**, **XIIA**, **XIIB**, **XIII** и **XIV**), которые имеют -D в положении соответствующему R^2, также входят в объем данного изобретения. Такие соединения могут использоваться, например, в качестве аналитических инструментов или образцов в биологических образцах. Такие соединения, особенно дейтерированные аналоги, также могут быть использованы в терапии.

Термины “связь” и “отсутствие” используются взаимозаменяемо для указания того, что группа отсутсвует.

Соединения по изобретению определены в настоящем описании их химическими структурами и/или химическими названиями. Когда соединение определено и химической структурой, и химическим названием, а химическая структура и химическое название противоречат друг другу, химическая структура является определяющей для идентификации соединений.

Фармацевтически приемлемые соли, сольваты, клатраты, пролекарства и другие производные

Соединения, описанные в настоящем описании, могут существовать в свободном виде или, когда приемлемо, в виде солей. Указанные соли, которые являются фармацевтически приемлемыми, являются особенно интересными, поскольку используются при введении соединений, описанных ниже в медицинских целях. Соли, которые не являются фармацевтически приемлемыми, используются в способах получения, при выделении и очистке и, в некоторых случаях, для выделения стереомерных форм соединений по изобретению или промежуточных соединений.

Как используется в настоящем описании, термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям соединений, которые по медицинской оценке подходят для применения путем контактирования с тканями людей и низших животных без побочных

эффектов, таких как токсичность, раздражение, аллергические реакции и тому подобное, и являются соразмерными в соотношении разумный успех/риск.

Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, S. M. Berge et al., подробно описали фармацевтически приемлемые соли в работе J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенной в настоящее описание в качестве ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений, описанные здесь, включают производные подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Эти соли могут быть получены in situ в процессе конечного выделения и очистки соединений.

Когда соединение, описанное в настоящем описании, содержит основную группу или достаточно основный биоизостер, соли добавления кислот могут быть получены путем 1) взаимодействия очищенного соединения в его свободной основной формы с подходящей органической или неорганической кислотой и 2) выделения образовавшейся таким образом соли. На практике, соли добавления кислот могут быть более удобной формой для применения, а использование солевой формы по существу равняется применению формы свободного основания.

Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей добавления кислот являются соли, образованные аминогруппой с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или используя другие способы, применяемые в данной области, такие как обмен ионами. Другие фармацевтически приемлемые соли включают такие соли как адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, гликолят, глюконат, гликолят, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-

гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, салицилат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, валерат и тому подобное.

Когда соединение, описанное здесь, содержит карбоксигруппу или достаточно кислотную биостеру, могут быть получены соли добавления оснований путем 1) взаимодействия очищенного соединения в его кислотной форме с подходящим органическим или неорганическим основанием и 2) выделения полученной таким образом соли. На практике, использование соли добавления оснований может быть более удобным, а применение солевой формы по существу равняется применению формы свободной кислоты. Соли, производные приемлемых оснований, включают соли щелочных металлов (например, натрия, лития и калия), щелочноземельных металлов (например, магния и кальция), аммония и $N^+(C_{1-4}$алкил$)_4$. Настоящее изобретение также предусматривает кватернизацию описанных здесь соединений, содержащих основные азотные группы. С помощью такой кватернизации могут быть получены водо- или маслорастворимые или диспергируемые продукты.

Соли добавления оснований включают фармацевтически приемлемые соли металлов и амина. Подходящие соли металлов включают соли натрия, калия, кальция, бария, цинка, магния и алюминия. Соли натрия и калия обычно предпочтительны. Далее, фармацевтически приемлемые соли включают, когда подходит, нетоксичные соли аммония, четвертичного аммония и катионов аминов, образованные с участием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Подходящие соли добавления неорганических оснований получали, исходя из оснований на основе металла, которые включают гидрид натрия, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция, гидроксид алюминия, гидроксид лития, гидроксид магния, гидроксид цинка и тому подобное. Подходящие соли добавления амина получали,

исходя из аминов, которые часто используются в медицинской химии ввиду их низкой токсичности и приемлемости для медицинского применения. Аммиак, этилендиамин, N-метилглюкамин, лизин, аргинин, орнитин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, диэтаноламин, прокаин, N-бензилфенетиламин, диэтиламин, пиперазин, трис(гидроксиметил)аминометан, тетраметилгидроксид аммония, триэтиламин, дибензиламин, эфенамин, дегидроабиетиламин, N-этилпиперидин, бензиламин, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, этиламин, основные аминокислоты, дициклогексиламин и тому подобное.

Другие кислоты и основания, хотя и не являющиеся фармацевтически приемлемыми, могут быть использованы для получения солей, используемых в качестве промежуточных соединений при получении соединений, описанных в настоящем описании, и их фармацевтически приемлемых солей добавления кислот или оснований.

Следует учесть, что данное изобретение включает смеси/сочетания различных фармацевтически приемлемых солей, а также смеси/сочетания соединений в свободной форме и форме фармацевтически приемлемых солей.

В композициях для лечения или предупреждения указанных в настоящем описании нарушений, помимо соединений, описанных в настоящем описании, также могут быть использованы фармацевтически приемлемые сольваты (например, гидраты) и кластраты этих соединений.

Как используется в настоящем описании, "фармацевтически приемлемый сольват" представляет собой сольват, образованный путем ассоциации молекул одного или нескольких фармацевтически приемлемых растворителей с молекулами описанных в настоящем описании соединений. Термин «сольват» включает гидраты (например, гемигидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат, тетрагидрат и тому подобное).

Как используется в настоящем описании, термин "гидрат" обозначает соединение, описанное здесь, или его соль, которое содержит стехиометрическое или нестехиометрическое количество

воды, удерживаемое нековалентными внутримолекулярными силами.

Как используется в настоящем описании, термин “клатрат” обозначает соединение, описанное здесь, или его соль, которое в кристаллической решетке имеет полости (например, каналы), в которых содержатся захваченные в них гостевые молекулы (например, растворителя или воды).

В композициях для лечения или предупреждения указанных здесь нарушений, помимо соединений, описанных здесь, также могут быть использованы фармацевтически приемлемые производные или пролекарства этих соединений.

Термин “фармацевтически приемлемое производное или пролекарство” включает фармацевтически приемлемый сложный эфир, соль сложного эфира или другое производное или его соль описанного здесь соединения, которые при введении реципиенту способны обеспечить либо напрямую, либо не напрямую соединение, описанное здесь, или его ингибиторно активный метаболит или остаток. Особенно предпочтительными производными или пролекарствами являются такие, которые повышают биодоступность соединений, когда такие соединения вводят пациенту (например, давая перорально введенному соединению более легко абсорбироваться в кровь) или которые улучшают высвобождение родового соединения в биологический участок (например, в мозг или лимфатическую систему) по сравнению с родовыми образцами.

Как используется в настоящем описании и если не указано иного, термин “пролекарство” обозначает производное соединения, которое может подвергаться гидролизу, окислению или другим реакциям в биологических условиях (in vitro или in vivo) с получением описанного здесь соединения. Пролекарства могут становиться активными в результате такой реакции в биологических условиях, или они могут обладать активностью в их непрореагировавших формах. Примеры пролекарств, предусматриваемых данным изобретением, включают, но этим не ограничиваются, аналоги или производные соединений по изобретению, которые содержат биогидролизуемые фрагменты, такие как биогидролизуемые амиды, биогидролизуемые сложные эфиры, биогидролизуемые карбаматы, биогидролизуемые карбонаты,

биогидролизуемые уреиды и биогидролизуемые аналоги фосфатов. Другие примеры пролекарств включают производные соединений, описанные здесь, которые содержат группы -NO, $-NO_2$, -ONO или $-ONO_2$. Пролекарства обычно могут быть получены, используя хорошо известные способы, такие как описанные в BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY and DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed).

“Фармацевтически приемлемое производное” представляет собой аддукт или производное, которое при введении пациенту, при необходимости, способно обеспечить либо напрямую, либо не напрямую соединение, как здесь уже описано, или его метаболит или остаток. Примеры фармацевтически приемлемых производных включают, но этим не ограничиваются, сложные эфиры и соли этих сложных эфиров.

Фармацевтически приемлемые пролекарства соединений, описанные здесь, включают, без ограничения, сложные эфиры, сложные эфиры аминокислот, сложные эфиры фосфатов, соли металлов и сложные эфиры сульфонатов.

Фармацевтические композиции

Соединения, описанные здесь, могут входить в состав фармацевтических композиций, которые дополнительно включают фармацевтически приемлемый носитель, растворитель, вспомогательное средство или разбавитель. В одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по изобретению, описанное выше, и фармацевтически приемлемый носитель, растворитель, вспомогательное средство или разбавитель. В одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель, растворитель, вспомогательное средство или разбавитель. Фармацевтически приемлемый носители включают, например, фармацевтические растворители, инертные наполнители или носители, подходящим образом подобранные с учетом предполагаемой формы введения и в

соответствии с общеизвестной фармацевтической практикой.

“Эффективное количество” включает “терапевтически эффективное количество” и “профилактически эффективное количество”. Термин “терапевтически эффективное количество” относится к количеству, эффективному при лечении и/или ослабляющему вирусную инфекцию гриппа у пациента, зараженного гриппом. Термин “профилактически эффективное количество” относится к количеству, эффективному при профилактике и/или существенно снижающему вероятность или величину вспышки вирусной инфекции гриппа. Конкретные примеры эффективных количеств описаны выше в разделе, озаглавленном «Применение описанных соединений».

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать инертные ингредиенты, которые не слишком ингибируют биологическую активность соединений. Фармацевтически приемлемый носители должны быть биосовместимыми, например, нетоксичными, невоспалительными, неиммуногенными или избегать другие нежелаемые реакции или побочные эффекты при введении субъекту. Могут быть использованы стандартные методы фармацевтических препаратов.

Фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное средство или индифферентное вещество, как используется в настоящем описании, включают любой и все растворители, разбавители или другое жидкое индифферентное вещество, диспергаторы или суспенгаторы, поверхностно-активные агенты, придающие изотоничность средства, загустители или эмульгаторы, консерванты, твердые связующие, смазывающие вещества и тому подобное, как требуется для желаемой конкретной дозированной формы. В работе Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) описаны различные носители, используемые при составлении фармацевтически приемлемых композиций, и известные методы для их получения. За исключением случаев, когда среда обычного носителя несовместима с описанными в настоящем документе соединениями, например, когда среда оказывает любое нежелательное биологическое воздействие или иным образом

неблагоприятно взаимодействует с любым другим(ими) компонентом(ами) фармацевтически приемлемой композиции, ее применение предусмотрено в объеме настоящего изобретения. Используемая в настоящем документе фраза "побочные эффекты" включает нежелательные и отрицательные эффекты применения лекарственного средства (например, профилактического или терапевтического средства). Побочные эффекты всегда являются нежелательными, но нежелательные эффекты необязательно являются неблагоприятными. Отрицательный эффект применения лекарственного средства (например, профилактического или терапевтического средства) может быть вредным или дискомфортным или опасным. Побочные эффекты включают, но ими не ограничиваются, жар, озноб, сонливость, желудочно-кишечные расстройства (включая желудочные и кишечные изъязвления и эрозии), тошноту, рвоту, нейротоксичность, нефротоксичность, почечные расстройства (включая такие состояния, как папиллярный некроз и хронический интерстициальный нефрит), печеночные расстройства (включая повышение уровней печеночного фермента в сыворотке), миелотоксичность (включая лейкопению, миелосупрессию, тромбоцитопению и анемию), сухость во рту, привкус металла, пролонгирование беременности, слабость, сонливость, боль (включая мышечную боль, боль в костях и головную боль), потерю волос, астению, головокружение, экстрапирамидальные симптомы, акатизию, сердечно-сосудистые нарушения и сексуальную дисфункцию.

Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей включают, но этим не ограничиваются, ионобменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки крови (такие как сывороточный альбумин человека), буферирующие вещества (такие как твин 80, фосфаты, глицин, сорбиновая кислота или сорбат калия), частичные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты (такие как протамин сульфат, динатрий гидрофосфат, гидрофосфат калия, хлорид натрия или соли цинка), коллоидный силикагель, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, полиэтилен-

полиоксипропилен-блок-полимеры, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, ланолин, сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлозу, этилцеллюлозу и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; инертные наполнители, такие как масло какао и суппозиторные воски; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло; подсолнечное масло; кунжутное масло; оливковое масло; кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферирующие агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический физиологический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, а также другие нетоксичные совместимые смазывающие агенты, такие как натрийлаурилсульфат и магнийстеарат, а также в композиции могут присутствовать окрашивающие агенты, высвобождающие агенты, покрывающие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты, в соответствии с нормами составления препаратов.

Способы введения

Соединения и фармацевтически приемлемые композиции, описанные выше, могут быть введены людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацистернально, интравагинально, интраперитонеально, местно (в виде пудры, мазей или капель), буккально, в виде перорального или назального спреев или тому подобное, в зависимости от серьезности подвергаемой лечению инфекции.

Жидкие дозированные формы для перорального введения включают, но этим не ограничиваются, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных соединений жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, широко используемые в данной области, такие как, например, воду или другие растворители, солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этиловый

спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, масло хлопковых семян, арахиса, кукурузное, зерен пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбитана и жирных кислот и их смеси. Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать вспомогательные средства, такие как увлажняющие агенты, эмульгаторы и суспендирующие вещества, подслащивающие агенты, ароматизаторы и отдушки.

Препараты для инъекций, например, стерильные водные или масляные суспензии для инъекций, могут быть изготовлены в соответствии с известными методами, используя подходящие диспергирующие или увлажняющие агенты и суспендирующие вещества. Стерильные препараты для инъекций могут также представлять собой раствор для инъекций, суспензию или эмульсию в нетоксически парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Кроме приемлемых разбавителей и растворителей, могут быть использованы вода, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. В дополнение, обычным образом в качестве растворителя или суспендирующей среды могут быть использованы стерильные твердые масла. Для этой цели может быть использовано любое смешанное твердое масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при получении инъекций используются жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Инъекционные препараты могут быть стерилизированы, например, фильтрацией через задерживающий бактерии фильтр, или путем включения стерилизующих агентов в форму стерильной твердой композиции, которая перед импользованием может быть растворена или диспергирована в стерильной воде или иной стерильной инъекционной среде.

Для пролонгирования действия соединений, описанных здесь, часто бывает желательным замедлить абсорбцию соединения из подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть

достигнуто путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала со слабой растворимостью в воде. Скорость абсорбции соединений зависит от скорости их растворения, что, в свою очередь, может зависеть от размеров кристаллов и от кристаллической формы. Альтернативно, замедление абсорбци парентерально вводимой формы соединения достигается путем растворения или суспендирования соединения в масляном разбавителе. Инъецируемые депо-формы готовят получением микрокапсульных матриц соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения соединения и полимера, а также природы конкретного используемого полимера скорость высвобождения соединения может быть контролируемой. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортосложные эфиры) и поли(ангидриды). Депо инъецируемые препараты также получают включением соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Композициями для ректального или вагинального введения являются в частности, суппозитории, которые могут быть получены смешиванием соединений, описанных здесь, с подходящими не оказывающими вредного воздействия эксципиентами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или суппозиториальный воск, который является твердым при температуре окружающей среды, но жидким при температуре тела и поэтому плавится в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождает активное соединение.

Твердые дозированные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах активное соединение смешано по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым эксципиентом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальций фосфат и/или a) наполнители или добавки, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и силиконовая кислота, b) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и аравийская камедь, c)

увлажнители, такие как глицерин, d) разрыхляющие агенты, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) замедляющие растворение агенты, такие как парафин, f) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения, g) увлажняющие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбенты, такие как каолиновая и бентонитовая глина, и i) придающие скользкость агенты, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль, дозированная форма также может включать буферирующие агенты.

Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, используя такие эксципиенты, как лактоза или молочный сахар, а также в качестве полиэтиленгликолей высокого молекулярной массы и тому подобное. Твердые дозированные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть изготовлены с покрытием и оболочкой, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области производства фармацевтических препаратов. Они необязательно могут содержать придающие матовость агенты и также могут быть композицией, которая высвобождает только активный(е) ингредиент(ы), или, предпочтительно, в определенной части кишечника, необязательно, с задержкой. Примеры встраивающихся композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, используя такие эксципиенты, как лактоза или молочный сахар, а также полиэтиленгликоли высокой молекулярной массы и тому подобное.

Активные соединения также могут быть в микроинкапсулированной форме с одним или несколькими эксципиентами, как указано выше. Твердые дозированные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть изготовлены с покрытием и оболочкой, такими как энтеросолюбильные покрытия,

контролирующие высвобождение покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области производства фармацевтических препаратов. В таких твердых дозированных формах активное соединение может быть смешано по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие дозированные формы могут также включать, как в обычной практике, дополнительное количество вещества, отличного от инертных разбавителей, например, таблетирующие смазочные агенты и другие таблетирующие вспомогательные вещества, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированные формы могут также включать буферирующие агенты. Они необязательно могут содержать агенты, придающие матовость, и также могут быть композицией, которая высвобождает только активный(е) ингредиент(ы), или, предпочтительно, в определенной части кишечника, необязательно, с задержкой. Примеры встраивающихся композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски.

Дозированные формы для местного или трансдермального введения соединений, описанных здесь, включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингалятор или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и какими-либо необходимыми консервантами или буферами, как это требуется. Предполагается также, что офтальмологический препарат, ушные капли и глазные капли входят в объем по данному изобретению. Кроме того, по настоящему изобретению предполагается применение трансдермальных пластырей, которые обладают дополнительным преимуществом по обеспечению контролируемого высвобождения соединения в организм. Такие дозированные формы могут быть изготовлены путем растворения или суспендирования соединения в подходящей среде. Для повышения проницания соединений через кожу также может быть использован агент, усиливающий абсорбцию. Скорость может контролироваться либо с помощью контролирующей скорость мембраны или с помощью диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Композиции, описанные здесь, могут быть введены

перорально, парентерально, с помощью спрея для ингаляции, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или посредством имплантированного резервуара. Термин "парентеральный", как используется в настоящем описании, включает, но этим не ограничивается, методы подкожного, внутривенного, внутримышечного, внутрисуставного, интрасиновиального, надчревного, интратекального, внутрипеченочного, интралезионального и интракраниального введения или вливания. В частности, композиции вводят перорально, интраперитонеально или внутривенно.

Стерильные инъецируемые формы описанных композиций могут быть водными или масляными суспензиями. Указанные суспензии могут быть получены в соответствии с методами, известными в данной области, используя подходящие диспергирующие или увлажняющие агенты и суспендирующие агенты. Стерильный инъецируемый препарат также может быть стерильным инъецируемым раствором или суспензией в нетоксическом парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых разбавителей и растворителей, которые могут быть использованы, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорид натрия. В дополнение, обычным образом в качестве растворителя или суспендирующей среды могут быть использованы стерильные твердые масла. Для этой цели может быть использовано любое смешанное твердое масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные используются при получении инъекций, такие как природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно их полиоксиэтилированные варианты. Эти масляные растворы или суспензии также могут содержать длинноцепочечный спиртовой разбавитель или диспегатор, такой как карбоксиметилцеллюлоза или подобные диспергирующие агенты, которые широко применяются при получении фармацевтически приемлемых дозированных форм, включая эмульсии и суспензии. Другие широко применяемые поверхностно-активные вещества, такие как твины, Span и другие эмульгирующие агенты,

или усиливающие биодоступность агенты, которые широко применяются в производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других дозированных форм, также могут быть использованы с целью получения препарата.

Фармацевтические композиции, описанные здесь, могут быть введены перорально в виде любой перорально приемлемой дозированной форме, включая, но этим не ограничиваясь, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения широко применяемые носители включают, но этим не ограничиваются, лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют придающие скользкость агенты, такие как магний стеарат. Для перорального введения в форме капсул используемые разбавители включают лактозу и сухой кукурузный крахмал. Когда требуются водные суспензии для перорального применения, активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. Если желательно, также могут быть добавлены некоторые подсластители, ароматизаторы или красители.

Альтернативно, фармацевтическая композиции, описанные здесь, могут быть введены в форме суппозиториев для ректального введения. Они могут быть получены путем смешивания агента с подходящим не вызывающим раздражение эксципиентом, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и поэтому будет плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарства. Такие материалы включают, но этим не ограничиваются, масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтическая композиции, описанные здесь, также могут быть введены местно, особенно когда цель лечения включает поверхности или органы, легко доступные для местного нанесения, включая заболевания глаз, кожи или нижний отдел прямой кишки. Подходящие препараты для местного применения легко могут быть изготовлены для каждой из этих поверхностей или каждого органа.

Местное нанесение в нижний отдел прямой кишки может быть осуществлено с помощью ректального суппозиторного препарата (см. выше) или с помощью подходящего клизменного препарата. Также могут быть использованы местно-трансдермальные пластыри.

Для местного применения фармацевтическая композиция может быть получена в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспедированный или растворенный в одном или нескольких носителях. Носители для местного введения соединений по данному изобретению включают, но этим не ограничиваются, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропилен, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, фармацевтическая композиция может быть изготовлена в виде подходящих лосьона или крема, содержащих активные компоненты, суспедированные или растворенные в одном или нескольких фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но этим не ограничиваются, минеральное масло, моностеарат сорбитана, полисорбат 60, цетиловые эфиры воска, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

Для офтальмологического применения фармацевтические композиции могут быть получены в виде микронизированных суспензий в изотоническом с установленным pH стерильном физиологическом растворе или, в частности, в виде растворов в изотоническом с установленным pH стерильном физиологическом растворе, либо с консервантом, либо без консерванта, такого как бензилалконийхлорид. Альтернативно, для офтальмологического применения фармацевтическая композиция может быть получена в виде мази, такой как вазелин.

Фармацевтические композиции также могут быть введены с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают согласно методам, хорошо известным в данной области получения фармацевтических препаратов и могут быть получены в виде растворов в физиологическом растворе, используя бензиловый спирт или другие подходящие консерванты, облегчающие абсорбцию агенты для повышения биодоступности, фторуглероды, и/или другие общеизвестные солюбилизирующие или диспергирующие агенты.

Соединения для использования в способах по изобретению могут быть включены в состав стандартной лекарственной формы. Термин “стандартная лекарственная форма” относится к физически дискретным единицам, подходящим как единичные дозированные

формы для субъектов, подвергаемых лечению, где каждая единица содержит предопределенное количество активного вещества для достижения желаемого терапевтического эффекта, необязательно в сочетании с подходящим фармацевтическим носителем. Стандартная лекарственная форма может быть предназначена для единственной суточной дозы или представлять собой одну из дробной суточной дозы (например, приблизительно от 1 до 4 или более раз в сутки). Когда используется дробная суточная доза, стандартная лекарственная форма может быть одной и той же или различной для каждой дозы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Получение соединений

Соединения, описанные здесь, включая соединения структурных формул **I-VI** (например, структурных формул **I**, **IA**, **II**, **III**, **IV**, **V** и **VI**) и **XI(A)-XIV** (например, структурных формул **XIA**, **XIB**, **XIIA**, **XIIB**, **XIII** и **XIV**) могут быть получены любыми подходящими способами, известными из уровня техники, например, как описано в WO 2005/095400 и WO 2007/084557. Например, соединения, указанные на фиг. 3-8, могут быть получены любыми подходящими способами, известными в данной области, например, как в WO 2005/095400 и WO 2007/084557, и в соотвествии с примерами синтезов, раскрытых ниже. В частности, соединения, указанные на фиг. 8, могут быть получены, как описано в WO 2005/095400 и WO 2007/084557. Примеры синтеза некоторых соединений структурных формул **I-VI** и **XI(A)-XIV** описаны ниже. Обычно соединения структурных формул **I-VI** и **XI(A)-XIV** могут быть получены, как показано с помощью этих синтезов, необязательно с какой-либо желаемой приемлемой модификацией.

Общие методы анализа

Как используется в настоящем описании, термин «RT (мин)» относится ко времени удерживания ЖХМС, в минутах, зависящем от соединения. Если не указано иного, способ, использованный для получения зарегистрированного времени удерживания, является следующим:

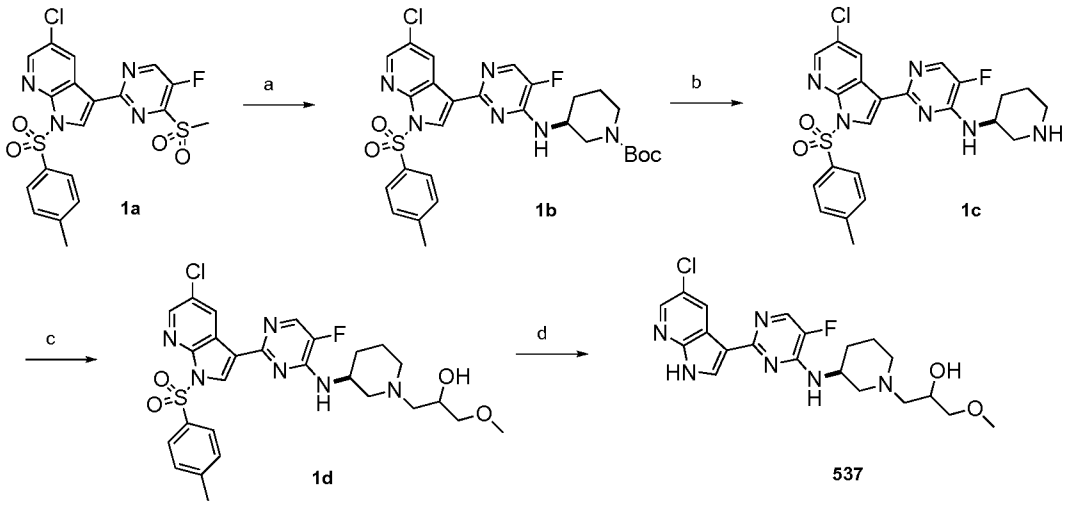
Колонка: YMC-Pack Pro Cig, 50 мм × 4,6 мм, внутренний диаметр

Градиент: 10-95% метанол/H_2O. Скорость потока: 1,5 мл/мин. Определение УФ-визуально.

Методы синтеза и описание соединений

Примеры синтеза некоторых соединений структурных формул **I-VI** (например, структурных формул **I, IA, II, III, IV, V** и **VI**) и **XI(A)-XIV** (например, структурных формул **XIA, XIB, XIIA, XIIB, XIII** и **XIV**) описан ниже. Данные ЯМР и масс-спектроскопии некоторых конкретных соединений суммированы в таблицах 1-5.

Общая схема 1



(*S*)-1-Boc-3-аминопиперидин, $^{i}Pr_2NEt$, ДМФ, 90°C; (b) ТФУ, CH_2Cl_2 (c) 2-(метоксиметил)оксиран, EtOH, микроволновое излучение, 140°C (d) 1н LiOH, ТГФ, микроволновое излучение, 120°C

Получение (*S*)-*трет*-бутил 3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-карбоксилата (1b)

К раствору 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфонилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридина, **1a**, (3,5 г, 7,5 ммоль) и *трет*-бутил (*3S*)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (1,8 г, 9,0 ммоль) в ДМФ (32 мл) добавляли диизопропилэтиламин (2,6 мл, 15,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре 90°C в течение 75 минут. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (3 раза), сушили ($MgSO_4$),

фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0%-10% MeOH/CH_2Cl_2) с получением желаемого продукта **1b** в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХМС RT=4,6 (M+1) 601,5, (M-1) 599,6.

Получение (*S*)-2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-(пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амина (1c)

К раствору *трет*-бутил (*3S*)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[5,4-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата, **1b**, (2,1 г, 3,5 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (20 мл). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 75 мин смесь концентрировали *в вакууме*. Сырой остаток разбавляли EtOAc и нейтрализовали с помощью 1н раствора гидроксида натрия. Водную фазу отделяли и вновь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением желаемого продукта (**1c**) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 8,76 (д, J=2,5, Гц, 1H), 8,50 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,27 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,66 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,2 Гц, 2H), 4,17 (м, 1H), 3,17 (дд, J=3,1, 11,8 Гц, 1H), 2,99-2,94 (м, 1H), 2,67-2,60 (м, 1H), 2,38-2,34 (м, 1H), 2,06-2,02 (м, 1H), 1,77-1,73 (м, 1H) и 1,63-1,50 (м, 2H) м.д. ЖХМС RT=2,1 (M+1) 501,5, (M-1) 499,5.

Получение 1-((*S*)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-3-метоксипропан-2-ола (1d)

К раствору 2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[5,4-b]пиридин-3-ил]-5-фтор-N-[(*3S*)-3-пиперидил]пиримидин-4-амина, **1c**, (0,20 г, 0,40 ммоль) в этаноле добавляли 2-(метоксиметил)оксиран (0,04 мл, 0,40 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при температуре 140°C в течение 5 минут. Реакционную смесь упаривали досуха и полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH:CH_2Cl_2) с получением желаемого продукта

(1d).

^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 8,78 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,49 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,43 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,26 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,60 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,2 Гц, 2H), 4,54-4,50 (м, 1H), 4,20 (м, 1H), 3,35-3,17 (м, 1H), 3,33 (с, 3H), 3,25 (м, 1H), 3,19 (д, 2H), 3,00 (м, 1H), 2,75 (д, J=11,8 Гц, 1H), 2,44-2,26 (м, 4H), 1,93 (м, 1H), 1,73 (м, 2H), 1,63 (м, 1H) и 1,23 (м, 1H) м.д.

ЖХМС RT=2,4 (M+1) 589,6.

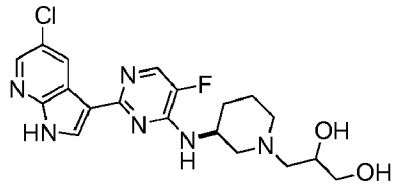
Получение 1-((*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-3-метоксипропан-2-ола (537)

К раствору 1-[(3*S*)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-пиперидил]-3-метоксипропан-2-ола, **1d**, (0,15 г, 0,24 ммоль) в ТГФ добавляли 1н раствор LiOH. Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при температуре 120°C в течение 5 минут. Реакционную смесь разбавляли водой и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Полученный твердый продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (5-20% MeOH:CH_2Cl_2) с получением желаемого продукта (**537**) в виде твердого вещества белого цвета.

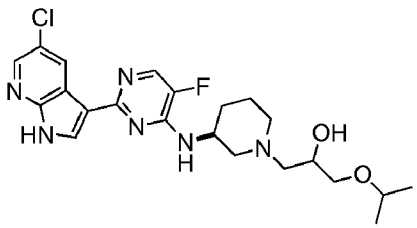
^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО ДМСО) δ 12,35 (с, 1H), 8,73 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19-8,09 (м, 2H), 7,36 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,53 (дд, J=4,5, 8,0 Гц, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,77-3,72 (м, 1H), 3,36-3,20 (м, 3H), 3,22 (с, 3H), 3,03-2,97 (м, 1H), 2,76 (д, J=10,6 Гц, 1H), 2,44-2,14 (м, 2H), 2,08 (м, 2H), 1,99-1,94 (м, 1H), 1,71-1,63 (м, 2H), 1,44 (м, 1H) и 1,23-1,15 (м, 1H) м.д.

ЖХМС RT=1,6 (M+1) 435,5.

Другие аналоги, которые могут быть получены тем же способом, каким получено соединение **537**, описаны ниже:



525



551

3-((*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)пропан-1,2-диол (525)

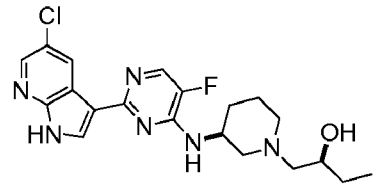
^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,31 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,17 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,51 (м, 1H), 4,37 (с, 1H), 4,25 (м, 1H), 3,64 (м, 1H), 3,35 (с, 2H), 3,08-2,95 (м, 1H), 2,80-2,70 (м, 1H), 2,47-2,25 (м, 2H), 2,22-2,12 (м, 2H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,70-1,60 (м, 2H) и 1,45 (м, 1H) м.д.

ЖХМС RT=1,5 (M+1) 421,5.

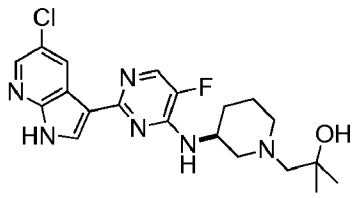
1-((*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-3-изопропоксипропан-2-ол (551)

^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19-8,16 (м, 2H), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,42-4,37 (м, 2H), 3,70 (с, 1H), 3,52-3,42 (м, 1H), 3,35-3,25 (м, 1H), 2,99 (м, 1H), 2,73 (м, 1H), 2,43-2,11 (м, 4H), 1,94 (м, 1H), 1,75-1,60 (м, 2H), 1,52-1,40 (м, 1H) и 1,10-0,99 (м, 6H).

ЖХМС RT=1,7 (M+1) 463,4, (M-1) 461,5.



538



546

(*S*)-1-((*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)бутан-2-ол (538)

^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,53 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 8,69 (дд, J=2,5, 5,2 Гц, 1H), 8,56 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,31 (м, 2H), 7,97 (с, 1H), 4,76 (м, 1H), 3,92 (м, 2H), 3,84-3,55 (м,

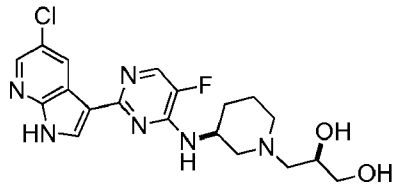
2H), 3,40-2,80 (м, 3H), 2,14-1,90 (м, 3H), 1,80-1,74 (м, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,43-1,23 (м, 2H) и 0,96-0,85 (м, 3H) м.д.

ЖХМС RT=1,6 (M+1) 419,6.

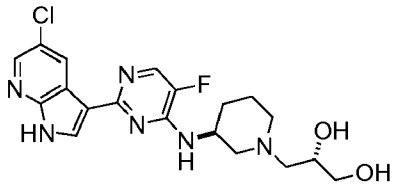
(*S*)-1-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (546)

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,60 (с, 1H), 8,87 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,09 (д, J=3,3 Гц, 1H), 5,34 (д, J=11,5 Гц, 1H), 4,45-4,42 (м, 1H), 3,09 (д, J=11,3 Гц, 1H), 2,75-2,59 (м, 4H), 2,40 (с, 2H), 1,94-1,70 (м, 4H) и 1,27 (с, 6H) м.д.

ЖХМС RT=1,6 (M+1) 419,5.



588



587

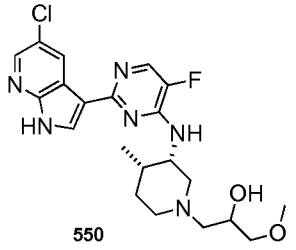
(*R*)-3-((*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)пропан-1,2-диол (588)

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,31 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,16 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,47-4,44 (м, 1H), 4,35 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,28-4,17 (м, 1H), 3,64-3,62 (м, 1H), 3,17 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,02-2,98 (м, 1H), 2,78-2,73 (м, 1H), 2,37 (ддд, J=12,8, 5,2, 5,2 Гц, 2H), 2,22-2,10 (м, 2H), 1,99-1,89 (м, 1H), 1,73-1,63 (м, 2H) и 1,46-1,43 (м, 1H) м.д. ЖХМС RT=1,5 (M+1) 421,4. ЖХМС RT=1,6 (M+1) 419,3.

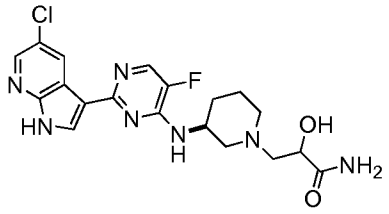
(*S*)-3-((*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)пропан-1,2-диол (587)

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,31 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,16 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,34 (с, 1H), 4,27-4,23 (м, 1H), 3,62 (с, 1H), 3,35 (д, J=5,5 Гц, 1H), 3,06-3,03 (м, 1H), 2,78-2,74 (м, 1H), 2,44 (д, J=5,0 Гц, 1H), 2,27 (дд, J=12,9, 6,9 Гц, 1H), 2,20-2,07 (м, 2H), 2,05-1,90 (м, 1H), 1,75-1,59 (м, 2H) и

1,49-1,39 (м, 1H) м.д.



550



603

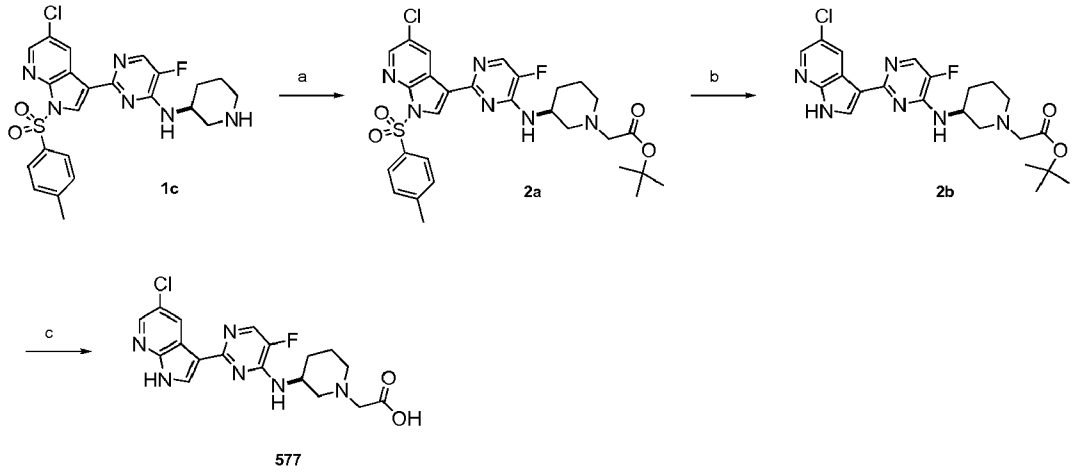
1-((3*S*,4*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-4-метилпиперидин-1-ил)-3-метоксипропан-2-ол (550)

^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,33 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22-8,20 (м, 2H), 6,72-6,62 (м, 1H), 4,61 (дд, J=4,2, 10,0 Гц, 1H), 4,54 (м, 1H), 3,75-3,71 (м, 1H), 3,34-3,22 (м, 1H), 3,22 (д, 3H), 2,88-2,42 (м, 4H), 2,41-2,25 (м, 4H), 1,93 (м, 1H), 1,56 (м, 2H) и 0,90 (д, J=6,7 Гц, 3H). ЖХМС RT=1,6 (M+1) 449,5.

3-((*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-2-гидроксипропанамид (603)

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,31 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28-8,25 (м, 1H), 8,19-8,16 (м, 2H), 7,34-7,30 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,99 (дд, J=3,5, 7,6 Гц, 1H), 3,01 (д, J=10,3 Гц, 1H), 2,81-2,63 (м, 2H), 2,36-2,29 (м, 2H), 1,71 (с, 3H) и 1,51-1,44 (м, 2H) м.д.

Общая схема 2



1c 2a 2b 577

(a) *трет*-бутилбромацетат, Na_2CO_3, ДМФ (b) 1н LiOH, ТГФ,

микроволновое излучение, 120°C, 10 мин (c) ТФУ, CH_2Cl_2

Получение (*S*)-*трет*-бутил 3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-карбоксилата (2a)

К раствору 2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[5,4-b]пиридин-3-ил]-5-фтор-*N*-[(3*S*)-3-пиперидил]пиримидин-4-амина, **1c**, (0,25 г, 0,50 ммоль) в ДМФ добавляли *трет*-бутилбромацетат (0,08 мл, 0,55 ммоль) и Na_2CO_3 (0,11 г, 0,99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 час. Полученный густой осадок белого цвета разбавляли насыщенным водным раствором NaCl и промывали водой. Твердый продукт белого цвета растворяли в CH_2Cl_2 и раствор сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (0%-5% MeOH/CH_2Cl_2) с получением желаемого продукта, **2a**, в виде твердого вещества белого цвета.

^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 8,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,48 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,26 (д, J=3,9 Гц, 2H), 8,07 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,59 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,1 Гц, 2H), 4,18 (м, 1H), 3,19 (с, 2H), 3,03-2,99 (м, 1H), 2,78-2,73 (м, 1H), 2,45-2,30 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,99-1,93 (м, 1H), 1,80-1,60 (м, 2H), 1,46-1,40 (м, 1H) и 1,36 (с, 9H) м.д.

ЖХМС RT=2,8 (M+1) 615,6, (M-1) 613,6.

Получение (*S*)-*трет*-бутил 2-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)этаноата (2b)

К раствору *трет*-бутил 2-[(3*S*)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-пиперидил]ацетата, **2a**, (0,27 г, 0,44 ммоль) в ТГФ добавляли 1н раствор LiOH. Реакционную смесь нагревали воздействием микроволнового излучения при степени 120 в течение 10 минут. Реакционную смесь разбавляли насыщенным солевым раствором, экстрагировали с помощью EtOAc, затем 20% изопропанол/CH_2Cl_2. Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный продукт, **2b**, использовали без дополнительной очистки.

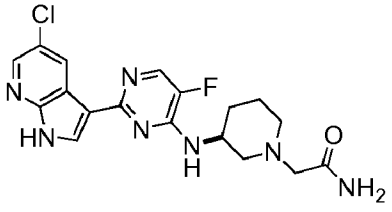
ЖХМС RT=2,0 (M+1) 461,5.

Получение (*S*)-2-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)этановой кислоты (577)

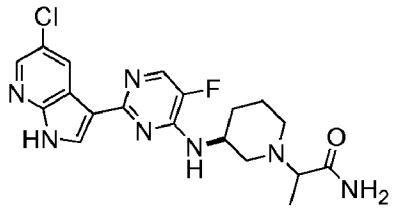
К раствору *трет*-бутил 2-[(3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-пиперидил]ацетата, **2b**, (0,12 г, 0,26 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 час и концентрировали в вакууме. Сырой остаток разбавляли 5% MeOH/CH_2Cl_2 и полученный осадок белого цвета фильтровали и промывали CH_2Cl_2 с получением желаемого продукта, **577**, в виде соли трифторуксусной кислоты.

^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,46 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,70-4,50 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,80-3,70 (м, 1H), 3,55-3,47 (м, 1H), 3,20-2,90 (м, 2H), 2,10-1,95 (м, 3H) и 1,69-1,60 (м, 1H) м.д. ЖХМС RT=1,9 (M+1) 405,4.

Другие аналоги, которые могут быть получены тем же способом, каким получено соединение **577**:



567



583

(*S*)-2-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)этанамид (567)

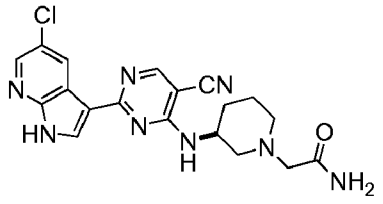
^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,29 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,17 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,41 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,35-4,29 (м, 1H), 2,98-2,75 (м, 1H), 2,92 (д, J=6,8 Гц, 2H), 2,68 (д, J=10,8 Гц, 1H), 2,29-2,19 (м, 2H), 1,96-1,92 (м, 1H), 1,80-1,65 (м, 2H) и 1,53-1,42 (м, 1H) м.д. ЖХМС RT=2,1 (M+1) 404,4, (M-1) 402,5.

2-((*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-

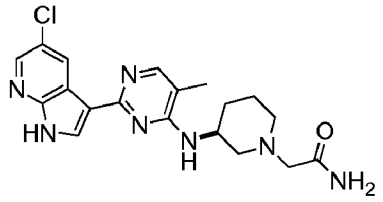
фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)пропанамид (583)

^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 8,70 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,52 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,35 (дд, J=5,0, 6,5 Гц, 2H), 4,10 (дд, J=2,7, 7,0 Гц, 1H), 3,80-3,90 (м, 1H), 3,60-3,80 (м, 1H), 2,35-2,45 (м, 1H), 2,15-2,35 (м, 1H), 1,80-1,95 (м, 1H) и 1,60-1,65 (м, 3H) м.д.

ЖХМС (М+1) 418,4.



654



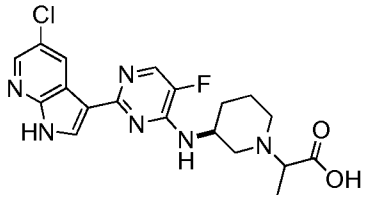
620

(*S*)-2-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-цианопиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)этанамид (654)

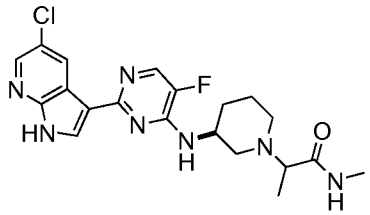
ЖХМС RT=2,9 (М+1) 411,4, (М-1) 409,4.

(*S*)-2-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-метилпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)этанамид (620)

ЖХМС RT=1,9 (М+1) 400,4, (М-1) 398,3.



573



606

2-((*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)пропановая кислота (573)

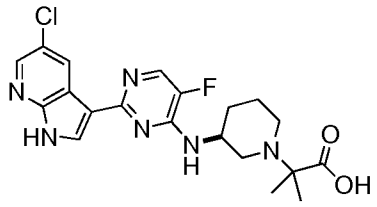
^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,51 (с, 1H), 10,28-10,00 (м, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,31 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,30 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,89-7,75 (м, 1H), 4,70-4,50 (м, 1H), 4,33-4,29 (м, 1H), 3,79-3,45 (м, 2H), 3,20-2,80 (м, 2H), 2,12-1,95 (м, 3H), 1,72-1,60 (м, 1H) и 1,52 (д, J=5,5 Гц, 3H) м.д.

2-((*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-*N*-метилпропанамид (606)

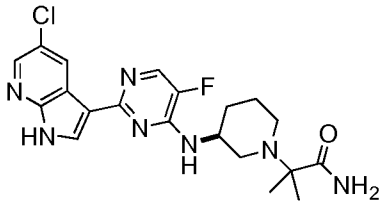
^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 8,69 (д, J=12,7 Гц, 1H), 8,54-8,49 (м, 1H), 8,32 (дд, J=4,8, 7,2 Гц, 2H), 4,83-4,76 (м, 1H),

4,02 (м, 1H), 3,95-3,71 (м, 2H), 3,31-3,10 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,33 (д, J=9,9 Гц, 1H), 2,40-2,14 (м, 3H), 1,94 (с, 1H), 1,66-1,58 (м, 3H) и 1,10 (д, J=6,5 Гц, 3H) м.д.

ЖХМС (М+1) 432,2.



590



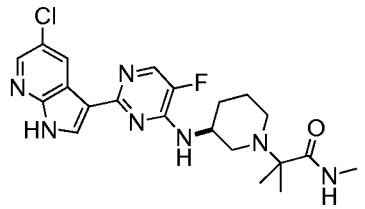
598

(*S*)-2-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-2-метилпропановая кислота (590)

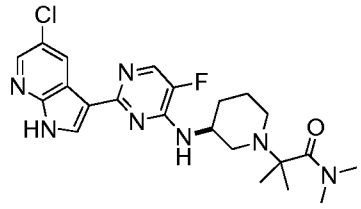
^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,81 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,19 (т, J=2,5 Гц, 2H), 7,98 (д, J=4,2 Гц, 1H), 4,48 (с, 1H), 2,90 (д, J=10,1 Гц, 1H), 2,74-2,66 (м, 2H), 2,60 (д, J=5,7 Гц, 1H), 1,89-1,83 (м, 2H), 1,67 (с, 1H), 1,25 (д, J=4,9 Гц, 6H) м.д.
ЖХМС (М+1) 433,4.

(*S*)-2-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-2-метилпропанамид (598)

ЖХМС RT=1,8 (М+1) 432,4.



599



600

(*S*)-2-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-*N*,2-диметилпропанамид (599)

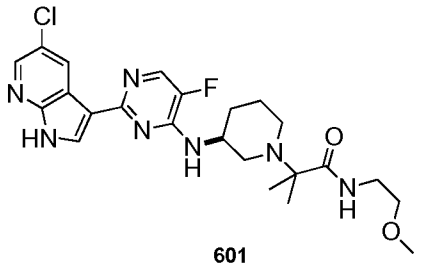
^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,03 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,46 (дд, J=4,7, 8,8 Гц, 1H), 4,10 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 3,05 (д, J=12,8 Гц, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,34 (дд, J=11,3, 20,6 Гц, 2H), 2,08 (д, J=12,3 Гц, 1H), 1,89-1,71 (м, 2H), 1,66-1,54 (м, 1H) и 1,19 (с, 6H) м.д.

ЖХМС (М+1) 433,4.

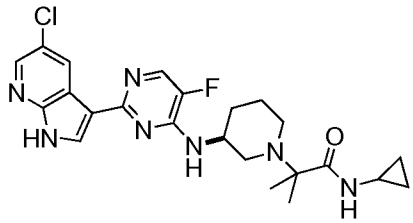
(*S*)-2-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-*N*,*N*,2-триметилпропанамид (600)

^{1}Н ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,81 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,22 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,14 (с, 1Н), 8,02 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 4,45-4,37 (м, 1Н), 3,61 (с, 3Н), 2,97 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 2,80 (с, 3Н), 2,72 (с, 1Н), 2,39 (т, J=10,0 Гц, 2Н), 2,15 (дд, J=3,6, 12,7 Гц, 1Н), 1,91-1,79 (м, 2Н), 1,53-1,47 (м, 1Н) и 1,28 (с, 6Н) м.д.

ЖХМС (М+1) 460,5.



601



602

(*S*)-2-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-*N*-(2-метоксиэтил)-2-метилпропанамид (601)

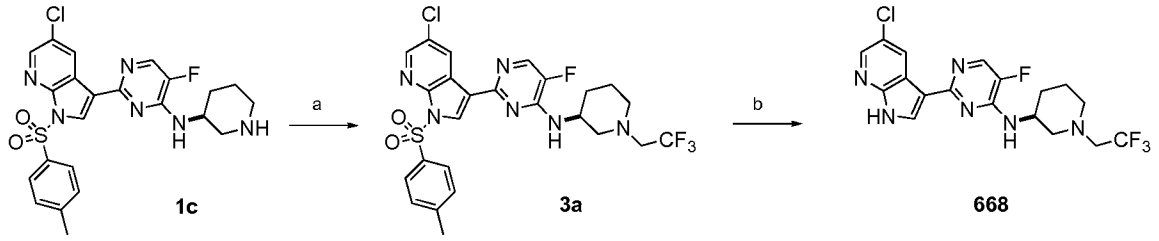
^{1}Н ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,88 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 8,23 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 8,02 (д, J=4,1 Гц, 1Н), 4,47-4,41 (м, 1Н), 3,38 (дд, J=1,6, 4,8 Гц, 4Н), 3,12-3,07 (м, 1Н), 2,73 (д, J=10,8 Гц, 1Н), 2,35-2,29 (м, 2Н), 2,19-2,15 (м, 1Н), 1,91-1,80 (м, 2Н), 1,55 (с, 1Н), 1,37 (с, 1Н) и 1,20 (с, 6Н) м.д.

(*S*)-2-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-*N*-циклопропил-2-метилпропанамид (602)

^{1}Н ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,82 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 8,23 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 8,15 (с, 1Н), 8,01 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 4,41 (м, 1Н), 3,02 (д, J=10,0 Гц, 1Н), 2,59-2,47 (м, 1Н), 2,40-2,30 (м, 2Н), 2,09-2,01 (м, 1Н), 1,89-1,85 (м, 1Н), 1,78-1,66 (м, 1Н), 1,61-1,55 (м, 1Н), 1,26-1,16 (м, 1Н), 1,10 (д, J=6,6 Гц, 6Н), 0,68-0,63 (м, 2Н) и 0,44-0,40 (м, 2Н) м.д.

ЖХМС (М+1) 472,4.

Общая схема 3



(a) $CF_3CH_2SO_2CCl_3$, $^iPr_2NEt$, ДМФ (b) 1н LiOH, ТГФ, микроволновое излучение, 120°C, 10 мин

Получение (*S*)-2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амина (3a)

К раствору 2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[5,4-b]пиридин-3-ил]-5-фтор-N-[(3S)-3-пиперидил]пиримидин-4-амина, **1c**, (0,17 г, 0,34 ммоль) в ДМФ (1,5 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтил трихлорметансульфонат (0,19 г, 0,68 ммоль), затем $^iPr_2NEt$ (0,24 мл, 1,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 час. Смесь выливали в насыщенный солевой раствор и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы дважды промывали насыщенным солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали, и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH/CH_2Cl_2) с получением желаемого продукта, **3a**, в виде твердого вещества белого цвета.

^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 8,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,48 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,27 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,62 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 2H), 4,17 (м, 1H), 3,30-3,18 (м, 3H), 2,90 (м, 1H), 2,44-2,32 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,95 (м, 1H), 1,72-1,57 (м, 2H) и 1,51-1,40 (м, 1H) м.д.

ЖХМС RT=4,6 (M+1) 583,4, (M-1) 581,4.

Получение (*S*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амина (668)

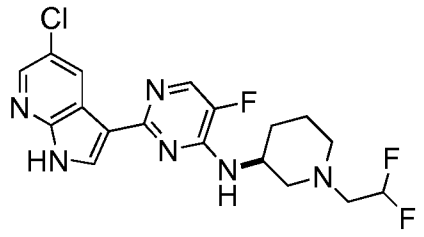
К раствору 2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фтор-N-[(3S)-1-(2,2,2-трифторэтил)-3-

пиперидил]пиримидин-4-амина, **3a**, (0,10 г, 0,18 ммоль) в ТГФ добавляли 1М раствор LiOH (0,90 мл, 0,90 ммоль). Реакционную смесь нагревали воздействием микроволнового излучения при 120°C в течение 10 минут. Реакционную смесь разбавляли насыщенным солевым раствором, экстрагировали с помощью EtOAc, затем 20% изопропанол/CH_2Cl_2. Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH:CH_2Cl_2) с получением желаемого продукта, **1339**, в виде твердого вещества белого цвета.

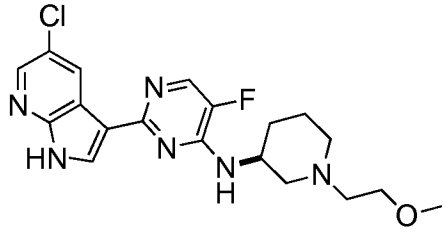
^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18-8,16 (м, 2H), 7,38 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,31-3,16 (м, 3H), 2,90 (м, 1H), 2,40 (т, J=10,2 Гц, 2H), 2,00-1,95 (м, 1H), 1,77-1,60 (м, 2H) и 1,50-1,38 (м, 1H) м.д.

ЖХМС RT=3,5 (M+1) 429,4, (M-1) 427,4.

Другие аналоги, которые могут быть получены тем же способом, каким получено соединение **668**:



1



595

Синтез (*S*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-*N*-(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амина (1)

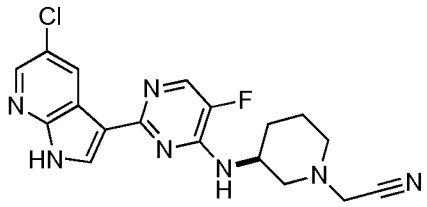
^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,31 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,17 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,51 (м, 1H), 4,37 (с, 1H), 4,25 (м, 1H), 3,64 (м, 1H), 3,35 (с, 2H), 3,08-2,95 (м, 1H), 2,80-2,70 (м, 1H), 2,47-2,25 (м, 2H), 2,22-2,12 (м, 2H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,70-1,60 (м, 2H) и 1,45 (м, 1H) м.д.

ЖХМС RT=2,7 (M+1) 411,4, (M-1) 409,4.

(*S*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-*N*-(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (595)

^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18-8,15 (м, 2H), 7,32 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,20 (д, J=7,1 Гц, 1H), 3,46 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,19 (с, 3H), 3,10-3,06 (м, 1H), 2,82-2,78 (м, 1H), 2,57-2,50 (м, 2H), 2,11-1,95 (м, 3H), 1,71-1,63 (м, 2H) и 1,48-1,35 (м, 1H) м.д.

ЖХМС RT=1,7 (M+1) 405,4, (M-1) 403,4.

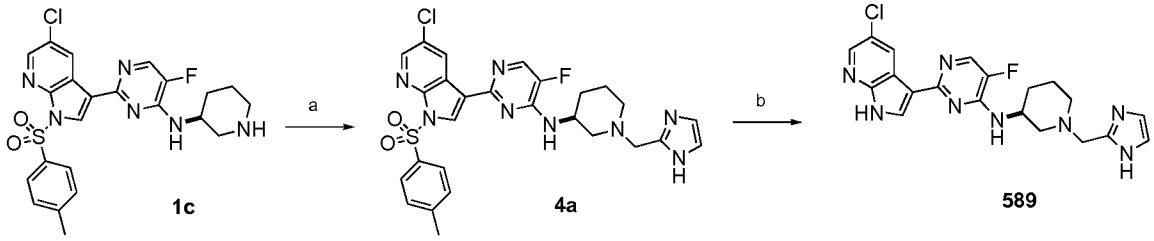


669

(*S*)-2-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)этаннитрил (669)

^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,31 (с, 1H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19-8,17 (м, 2H), 7,47 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,30-4,20 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,07-3,03 (м, 1H), 2,82-2,73 (м, 1H), 2,29-2,10 (м, 2H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,87-1,65 (м, 2H) и 1,49-1,40 (м, 1H) м.д.; ЖХМС RT=2,3 (M+1) 386,1, (M-1) 384,2.

Общая схема 4



(a) 1*H*-имидазол-2-карбальдегид, $Na(OAc)_3BH$, HOAc, 1,2-дихлорэтан, 60°C (b) 1н LiOH, ТГФ, микроволновое излучение, 120°C, 10 мин

Получение (*S*)-*N*-(1-((1*H*-имидазол-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амина (4a)

К раствору 2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[5,4-b]пиридин-3-ил]-5-фтор-*N*-[(3S)-3-пиперидил]пиримидин-4-амина,

1c, (0,16 г, 0,32 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (2 мл) добавляли 1*H*-имидазол-2-карбальдегид (0,03 г, 0,36 ммоль), затем 2 капли уксусной кислоты и $Na(OAc)_3BH$ (0,10 г, 0,49 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре 60°C в течение 18 час. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водную фазу дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH/CH_2Cl_2) с получением продукта, **4a**.

^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 11,83 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,48 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,25 (д, J=3,8 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,56 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,00-6,80 (м, 2H), 4,22 (м, 1H), 3,58 (дд, J=18,9, 13,8 Гц, 2H), 2,95 (м, 1H), 2,75-2,72 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,16-2,04 (м, 2H), 1,99-1,93 (м, 1H), 1,78-1,55 (м, 2H) и 1,45-1,30 (м, 1H) м.д.

Получение (*S*)-*N*-(1-((1*H*-имидазол-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амина (589)

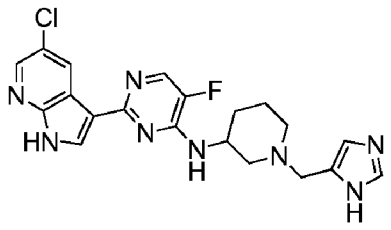
К раствору 2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фтор-*N*-[(3S)-1-(1*H*-имидазол-2-илметил)-3-пиперидил]пиримидин-4-амина, **4a**, (0,08 г, 0,13 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) добавляли 1М раствор LiOH (0,67 мл, 0,65 ммоль). Реакционную смесь нагревали воздействием микроволнового излучения при 120°C в течение 10 минут. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли насыщенным солевым раствором. Водную фазу экстрагировали с помощью CH_2Cl_2, затем дважды 20% изопропанол/CH_2Cl_2. Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта, **589**, в виде твердого вещества белого цвета.

^{1}H ЯМР (300 МГц, d*6*-ДМСО) δ 8,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,48 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,27 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,62 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 2H), 4,17 (м, 1H), 3,30-3,18 (м, 3H), 2,90 (м, 1H), 2,44-2,32

(м, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,95 (м, 1H), 1,72-1,57 (м, 2H) и 1,51-1,40 (м, 1H) м.д.

ЖХМС RT=1,6 (M+1) 427,4.

Другие аналоги, которые могут быть получены тем же способом, что и соединение **589:**

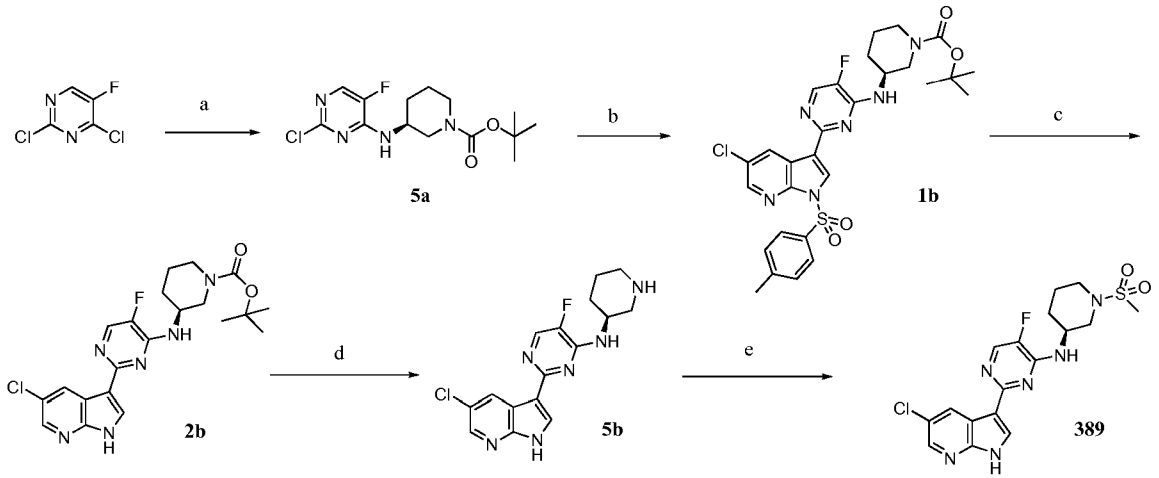


594

***N*-(1-((1*H*-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (594)**

^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,31 (с, 1H), 11,86-11,77 (м, 1H), 8,70 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,15 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,31 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,19 (м, 1H), 3,57 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,48 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,04 (д, J=8,3 Гц, 1H), 2,80 (д, J=10,4 Гц, 1H), 2,10-1,90 (м, 3H), 1,72-1,62 (м, 2H) и 1,51-1,35 (м, 1H) м.д.; ЖХМС RT=1,6 (M+1) 427,4, (M-1) 425,4.

Общая схема 5A



(a) *трет*-бутил (3*S*)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат, ^{i}Pr$_2$NEt основание, 2-пропанол, 80°C (b) 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин, DME/H_2O, K_2CO_3, тетракис трифенилфосфинпалладий(0), 90°C (c) NaOMe/MeOH (d) изопропанол/HCl (e) метансульфонил хлорид, ^{i}Pr$_2$NEt, CH_2Cl_2/ДМФ

Получение *трет*-бутил (3S)-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (5a)

К раствору *трет*-бутил (3*S*)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (8,1 г, 40,4 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (6,6 г, 39,8 ммоль) в изопропаноле (80 мл) добавляли *N,N*-диизопропил-*N*-этиламин (9,0 мл, 51,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры 80°C и перемешивали в течение 17 часов. Все летучие продукты удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в EtOAc. Органический слой обрабатывали водой и слои разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в CH_2Cl_2 и очищали путем хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта, **5a.**

ЖХМС RT=3,3 (M+1) 331,1.

Получение *трет*-бутил (3*S*)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[5,4-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (1b)

К раствору 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридина (1,8 г, 4,2 ммоль) и *трет*-бутил (3*S*)-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата, **5a**, (1,2 г, 3,7 ммоль) в DME (15 мл) и H_2O (5 мл) добавляли K_2CO_3 (1,7 г, 12,1 ммоль). Смесь продували азотом в течение 15 мин. В смесь добавляли тетракис трифенилфосфинпалладий(0) (0,2 г, 0,2 ммоль) и реакционную смесь нагревали при температуре 90°C в течение 3 дней. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли EtOAc/H_2O. Слои разделяли и органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали досуха. Полученный остаток растворяли в CH_2Cl_2 и очищали путем хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта, **1b.**

ЖХМС RT=4,6 (M+1) 601,2.

Получение *трет*-бутил (3*S*)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[5,4-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (2b)

К раствору *трет*-бутил (3*S*)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[5,4-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата, **1b**, (0,93 г, 1,55 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли метоксид натрия (10 мл 1М раствора). Реакционную смесь нагревали до температуры 45°C. После перемешивания реакционной смеси в течение 30 минут для охлаждения до комнатной температуры гасили добавлением в воду. Смесь разбавляли EtOAc и слои разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта, **2b**.

ЖХМС RT=2,8 (M+1) 447,2.

Получение (*S*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-(пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амина (5b)

К суспензии *трет*-бутил (3*S*)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[5,4-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата, **2b**, (0,45 г, 1,01 ммоль) в изопропаноле (3 мл) добавляли пропан-2-ол гидрохлорид (1,5 мл 5М раствора, 7,500 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры 80°C и перемешивали в течение 3 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и все летучие продукты удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт, **5b**, использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС RT=1,5 (M+1) 347,1.

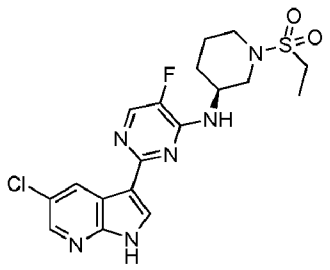
Получение (*S*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-(1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амина (389)

К раствору гидрохлорида (*S*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-(пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амина, **5b**, (0,04 г, 0,11 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,4 мл) и ДМФ (0,30 мл) добавляли *N,N*-диизопропил-*N*-этиламин (0,30 мл, 1,70 ммоль), затем метансульфонилхлорид (0,02 г, 0,20 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 17 часов. Смесь концентрировали в вакууме, растворяли в 1 мл ДМСО и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% формиат аммония-

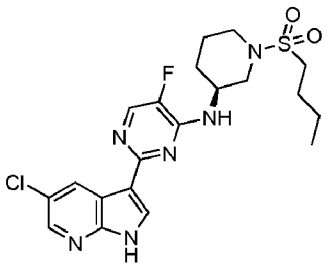
H_2O/ацетонитрил) с получением желаемого продукта, **389.**

ЖХМС RT=1,8 (M+1) 425,3.

Другие аналоги, которые могут быть получены тем же способом, каким получено соединение **389:**



393



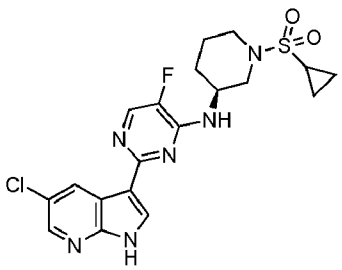
390

(*S*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-*N*-(1-(этилсульфонил)пиперидин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (393)

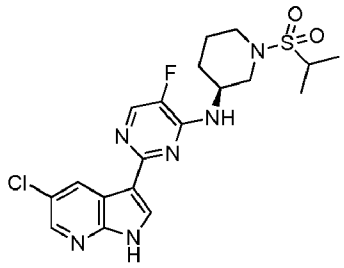
ЖХМС RT=1,8 (M+1) 439,3.

(*S*)-*N*-(1-(бутилсульфонил)пиперидин-3-ил)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (390)

ЖХМС RT=2,1 (M+1) 467,3.



391



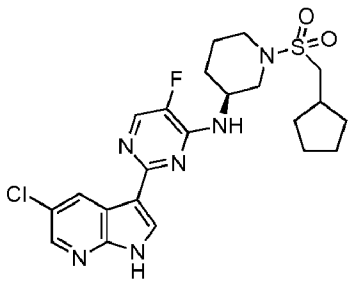
394

(*S*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-*N*-(1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (391)

ЖХМС RT=1,9 (M+1) 451,3.

(*S*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-(1-(изопропилсульфонил)пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амин (394)

ЖХМС RT=1,9 (M+1) 453,3.

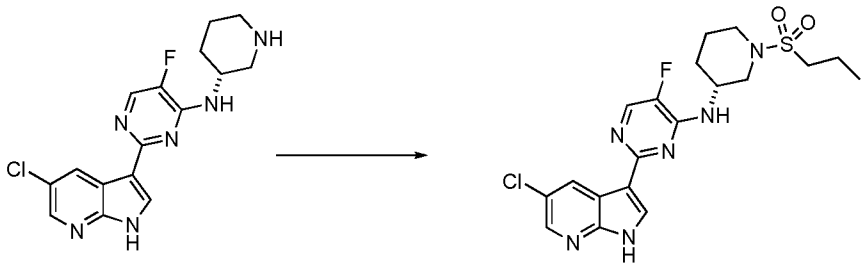


392

(*S*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-*N*-(1-(циклопентилметилсульфонил)пиперидин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (392)

ЖХМС RT=2,3 (M+1) 493,5.

Общая схема 5B



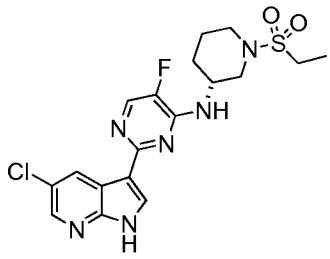
5c 316

Получение (*R*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-(1-(пропилсульфонил)пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амина (316)

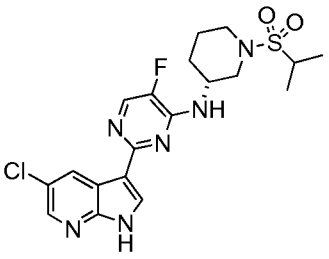
К раствору 2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-(пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амина, **5c**, (0,40 г, 1,15 ммоль) в смеси 10:1 CH_2Cl_2/ДМФ (8 мл) добавляли $^{i}Pr_2NEt$ (0,60 мл, 3,46 ммоль), затем 1-пропансульфонилхлорид (0,13 мл, 1,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% ТФУ-H_2O/ацетонитрил) с получением желаемого продукта, **316.**

ЖХМС RT=2,5 (M+1) 453,3.

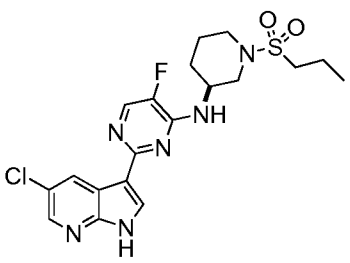
Другие аналоги, которые могут быть получены тем же способом, каким получено соединение **316:**



321



322



306

(*R*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-*N*-(1-(этилсульфонил)пиперидин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (321)

ЖХМС RT=2,7 (M+1) 439,1.

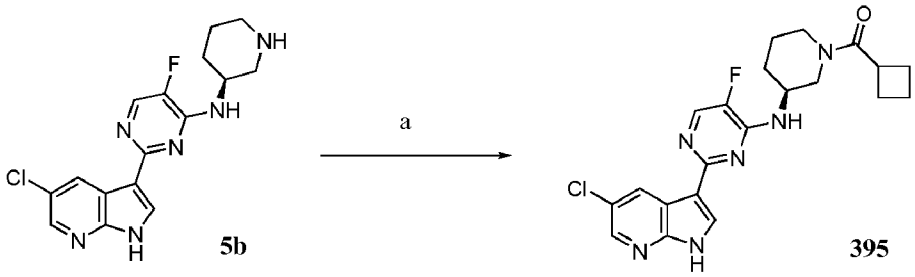
(*R*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-(1-(изопропилсульфонил)пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амин (322)

ЖХМС RT=2,9 (M+1) 453,1.

(*S*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-(1-(пропилсульфонил)пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амин (306)

ЖХМС RT=2,9 (M+1) 453,2.

Общая схема 5C



5b

395

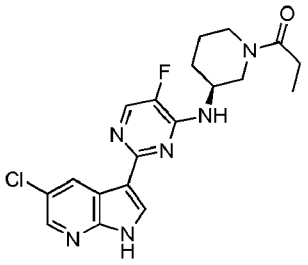
(a) циклобутанкарбонилхлорид, $^{i}Pr_2NEt$, CH_2Cl_2/ДМФ

Получение (*S*)-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)(циклобутил)метанона (395)

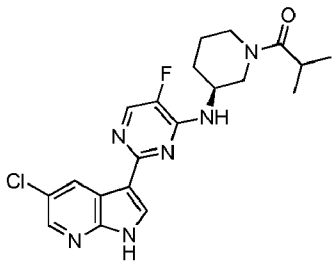
К раствору гидрохлорида (*S*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-(пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амина, **5b**, (0,04 г, 0,11 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,40 мл) и ДМФ (300 мк добавляли *N,N*-диизопропил-*N*-этиламин (0,30 мл, 1,70 ммоль), затем циклобутанкарбонилхлорид (0,01 г, 0,12 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 17 часов. Смесь концентрировали в вакууме, растворяли в 1 мл ДМСО и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% формиат аммония-H_2O/ацетонитрил) с получением желаемого продукта, **395.**

ЖХМС RT=1,9 (M+1) 429,3.

Другие аналоги, которые могут быть получены тем же способом, каким получено соединение **395:**



435



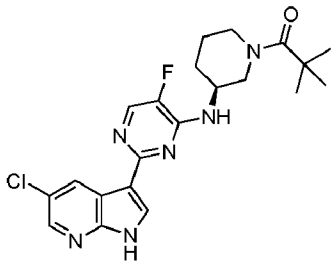
436

(*S*)-1-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)пропан-1-он (435)

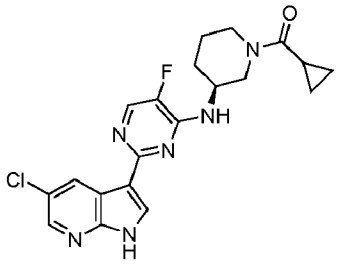
ЖХМС RT=1,8 (M+1) 403,4.

(*S*)-1-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он (436)

ЖХМС RT=1,9 (M+1) 417,4.



437



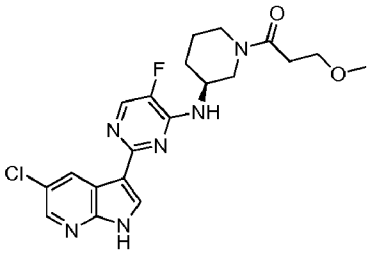
451

(*S*)-1-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он (437)

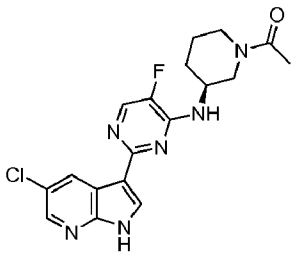
ЖХМС RT=2,0 (M+1) 431,4.

(*S*)-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)(циклопропил)метанон (451)

ЖХМС RT=1,8 (M+1) 415,4.



396



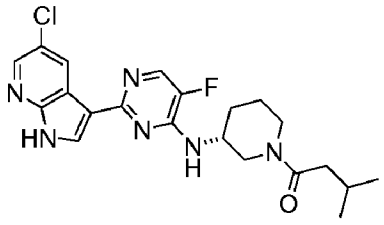
434

(*S*)-1-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-3-метоксипропан-1-он (396)

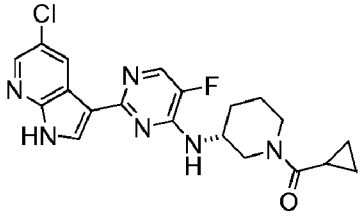
ЖХМС RT=1,7 (M+1) 433,3.

(*S*)-1-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)этанон (434)

ЖХМС RT=1,6 (M+1) 389,4.



318



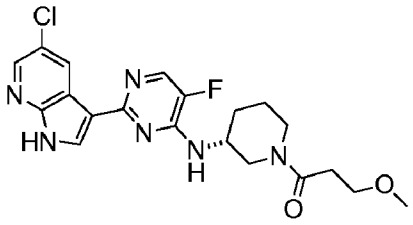
317

(*R*)-1-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-он (318)

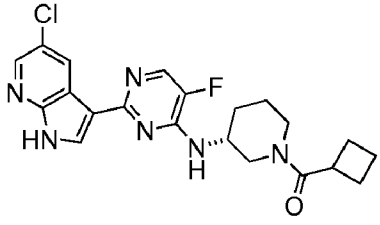
ЖХМС RT=2,9 (M+1) 431,1.

(*R*)-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)(циклопропил)метанон (317)

ЖХМС RT=2,7 (M+1) 415,1.



320



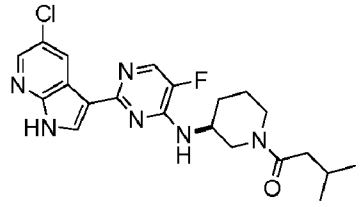
319

(*R*)-1-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-3-метоксипропан-1-он (320)

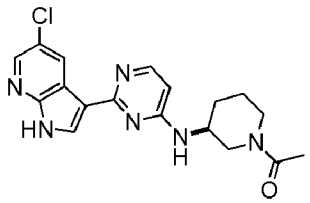
ЖХМС RT=2,5 (M+1) 433,1.

(*R*)-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)(циклобутил)метанон (319)

ЖХМС RT=2,8 (M+1) 429,1.



332



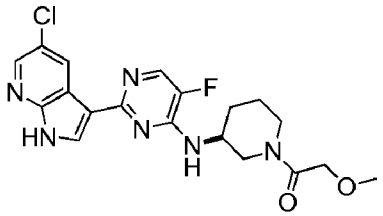
485

(*S*)-1-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-он (332)

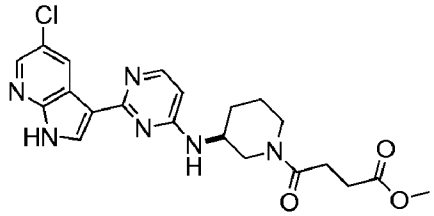
ЖХМС RT=2,0 (M+1) 431,2.

(*S*)-1-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)этанон (485)

ЖХМС RT=1,9 (M+1) 371,5.



486



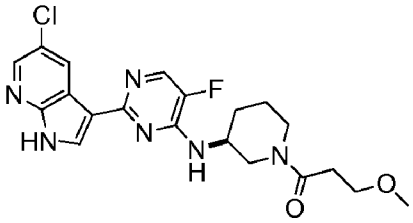
487

(*S*)-1-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтанон (486)

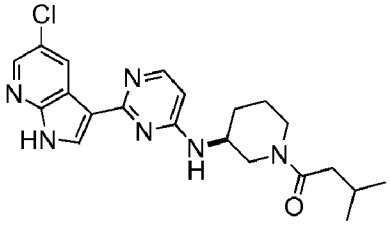
ЖХМС RT=1,9 (M+1) 401,5.

(*S*)-метил 4-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-4-оксобутаноат (487)

ЖХМС RT=2,0 (M+1) 443,9.



488



489

(*S*)-1-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-

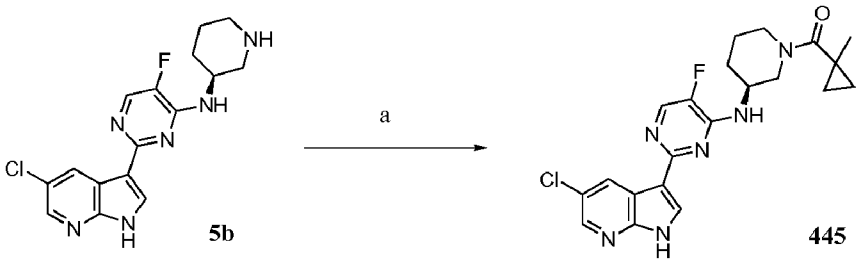
фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-3-метоксипропан-1-он (488)

ЖХМС RT=1,9 (M+1) 415,5.

(*S*)-1-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-он (489)

ЖХМС RT=2,1 (M+1) 413,5.

Общая схема 5D



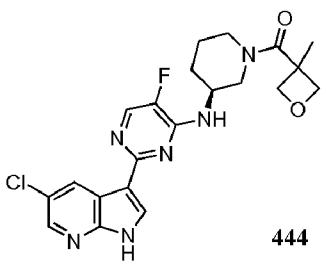
(a) 1-метилциклопропан-1-карбоновая кислота, EDAC-HCl, HOBt, $^{i}Pr_2NEt$, CH_2Cl_2/ДМФ

Получение (*S*)-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)(1-метилциклопропил)метанона (445)

К раствору гидрохлорида (*S*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-(пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амина, **5b**, (0,04 г, 0,10 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,4 мл) и ДМФ (0,3 мл) добавляли *N,N*-диизопропил-*N*-этиламин (0,3 мл, 1,72 ммоль), затем гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-*N,N*-диметилпропан-1-амина (0,02 г, 0,12 ммоль), 1-гидроксибензотриазол гидрат (0,02 г, 0,12 ммоль) и 1-метилциклопропан-1-карбоновую кислоту (0,01 г, 0,12 ммоль). Смесь концентрировали в вакууме, растворяли в 1 мл ДМСО и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% формиат аммония-H_2O/ацетонитрил) с получением желаемого продукта, **445.**

ЖХМС RT=2,1 (M+1) 429,5.

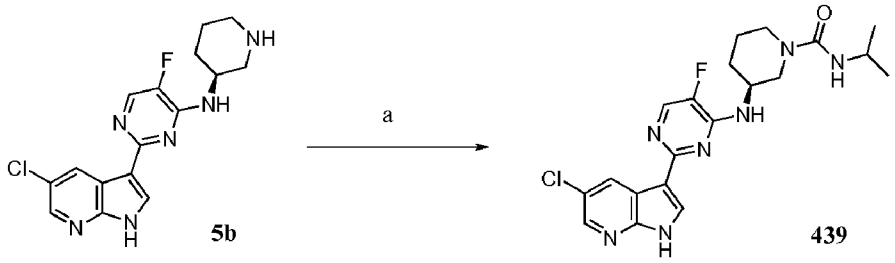
Аналоги, которые могут быть получены тем же способом, что и соединение **445:**



(*S*)-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)(3-метилоксетан-3-ил)метанон (444)

ЖХМС RT=1,7 (M+1) 445,4.

Общая схема 5E



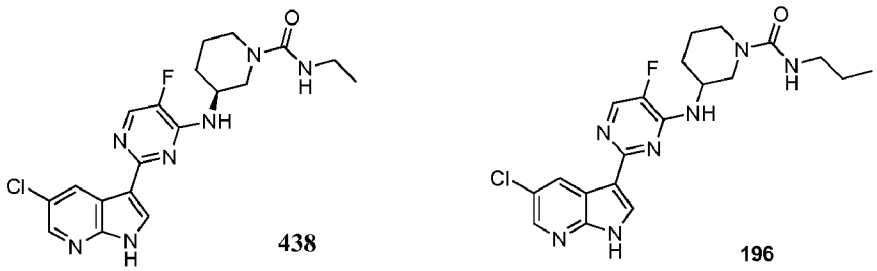
(a) изоцианатопропан, $^{i}Pr_2NEt$, CH_2Cl_2/ДМФ

Получение (*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-N-изопропилпиперидин-1-карбоксамида (439)

К раствору гидрохлорида (S)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-(пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амина, **5b**, (0,042 г, 0,100 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,4 мл) и ДМФ (0,3 мл) добавляли *N,N*-диизопропил-*N*-этиламин (0,300 мл, 1,720 ммоль), затем изоцианатопропан (0,120 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Смесь концентрировали в вакууме, растворяли в 1 мл ДМСО и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% формиат аммония-H_2O/ацетонитрил) с получением желаемого продукта, **439.**

ЖХМС RT=1,8 (M+1) 432,4.

Другие аналоги, которые могут быть получены тем же способом, каким получено соединение **439:**



(*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-*N*-этилпиперидин-1-карбоксамид (438)

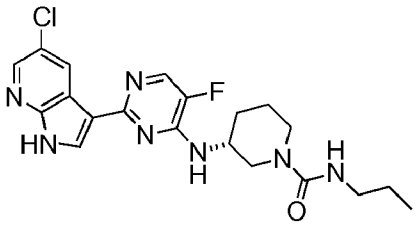
ЖХМС RT=1,7 (M+1) 418,4.

Получение 3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-

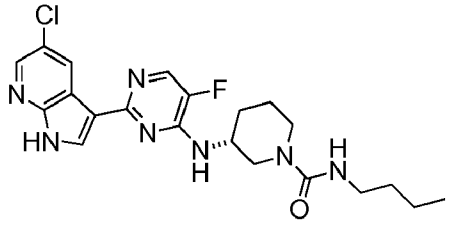
фторпиримидин-4-иламино)-*N*-пропилпиперидин-1-карбоксамида (196)

К раствору 2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-(пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амина, **5b**, (0,020 г, 0,058 ммоль) в смеси 1:1 CH_2Cl_2/пиридин (2 мл) добавляли пропилизоцианат (0,005 мл, 0,058 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% ТФУ-H_2O/ацетонитрил) с получением желаемого продукта, **196.**

ЖХМС RT=2,6 (M+1) 432,1, (M-1) 430,1.



324



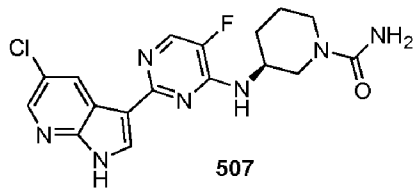
323

(*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-*N*-пропилпиперидин-1-карбоксамид (324)

ЖХМС RT=2,6 (M+1) 432,2.

(*S*)-*N*-бутил-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-карбоксамид (323)

ЖХМС RT=2,7 (M+1) 446,2.

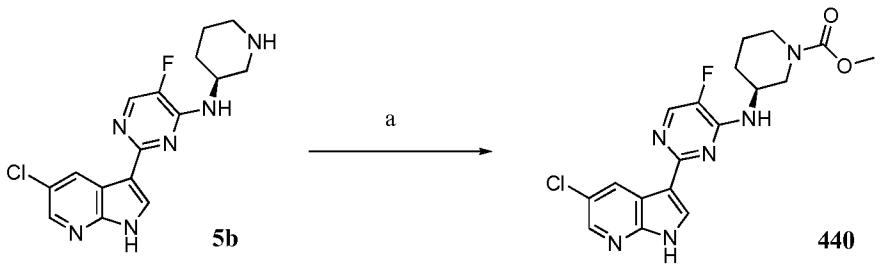


507

(S)-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-карбоксамид (507)

ЖХМС (ТФУ буфер): Rt 1,69 мин, ES^+ 390.

Общая схема 5F



5b **440**

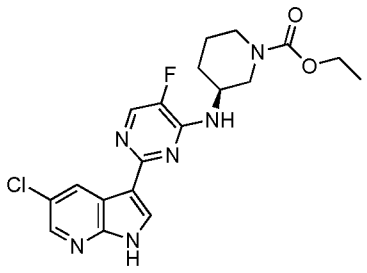
(a) метилхлорформиат, $^iPr_2NEt$, CH_2Cl_2/ДМФ

Получение (*S*)-метил 3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-карбоксилата (440)

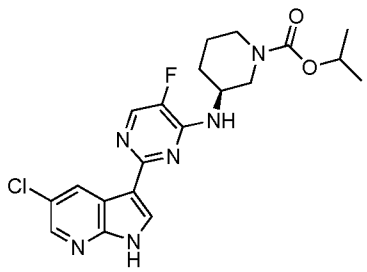
К раствору гидрохлорида (S)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-(пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амина, **5b**, (0,042 г, 0,100 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,4 мл) и ДМФ (0,3 мл) добавляли *N,N*-диизопропил-*N*-этиламин (0,300 мл, 1,720 ммоль), затем метилхлорформиат (0,009 г, 0,120 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Смесь концентрировали в вакууме, растворяли в 1 мл ДМСО и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% формиат аммония-H_2O/ацетонитрил) с получением желаемого продукта, **440.**

ЖХМС RT=1,8 (M+1) 405,4.

Аналоги, которые могут быть получены тем же способом, что и соединение **440:**



441



442

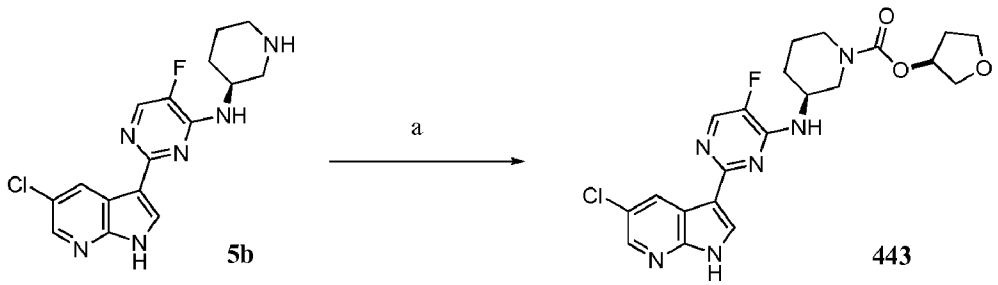
(*S*)-этил 3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-карбоксилат (441)

ЖХМС RT=1,9 (M+1) 419,4.

(*S*)-изопропил 3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-карбоксилат (442)

ЖХМС RT=2,1 (M+1) 433,4.

Общая схема 5G



5b **443**

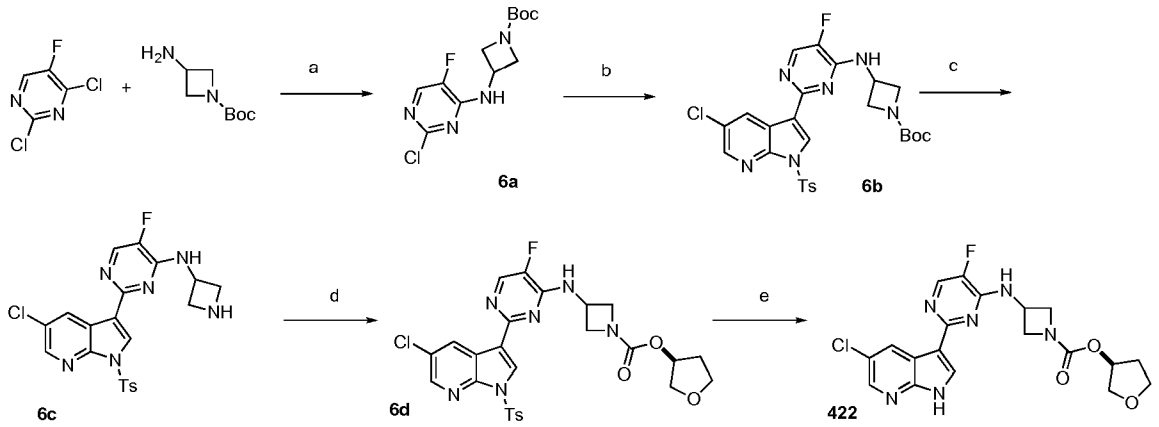
(a) (2,5-диоксопирролидин-1-ил) [(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]карбонат, $^{i}Pr_2NEt$, CH_2Cl_2/ДМФ

Получение (*S*)-((*S*)-тетрагидрофуран-3-ил) 3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-карбоксилата (443)

К раствору гидрохлорида (S)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-(пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амина, **5b**, (0,042 г, 0,100 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,4 мл) и ДМФ (0,3 мл) добавляли *N,N*-диизопропил-*N*-этиламин (0,300 мл, 1,720 ммоль), затем (2,5-диоксопирролидин-1-ил) [(3*S*)-тетрагидрофуран-3-ил]карбонат (0,028 г, 0,120 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Смесь концентрировали в вакууме, растворяли в 1 мл ДМСО и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% формиат аммония-H_2O/ацетонитрил) с получением желаемого продукта, **443.**

ЖХМС RT=1,8 (M+1) 463,3.

Общая схема 6A



$^{i}Pr_2NEt$, ТГФ (b) $Pd(PPh_3)_4$, 2M Na_2CO_3 80°C (c) 4н HCl/диоксан, MeOH, 80°C (d) (*S*)-2,5-диоксопирролидин-1-илтетрагидрофуран-3-илкарбонат, $^{i}Pr_2NEt$, ТГФ (e) 25% NaOMe/MeOH или 1M LiOH, 150°C, микроволновое излучение, 10 мин.

Получение *трет*-бутил 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклобутилкарбамата (6a)

Смесь 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (0,97 г, 5,81 ммоль) и $^{i}Pr_2NEt$ (2,53 мл, 14,50 ммоль) в ТГФ (50 мл) обрабатывали *трет*-бутил 3-аминоазетидин-1-карбоксилатом (1,00 г, 5,81 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре до полного завершения реакции, определяемого с помощью ЖХМС. Смесь концентрировали досуха, затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью

дихлорметана. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением масла, которое очищали путем хроматографии на силикагеле (градиент 0-100% петролейный эфир/EtOAc). Удаление растворителя при пониженном давлении дает 3,36 г (89%-й выход) твердого вещества белого цвета после вакуумной сушки.

ЖХМС: RT=3,2 мин, ES^+ 303.

Получение *трет*-бутил 3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)азетидин-1-карбоксилата (6b)

Раствор *трет*-бутил 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклобутилкарбамата, **6a**, (0,39 г, 1,28 ммоль) и 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина (0,60 г, 1,39 ммоль) в DME (10 мл) и 2M Na_2CO_3 (5 мл) дегазировали аргоном (3 × вакуум и опять наполнение), затем обрабатывали каталитическим количеством $Pd(PPh_3)_4$ и смесь нагревали при температуре 80°C в атмосфере аргона. Через 3 часа растворитель упаривали для уменьшения его объема, затем разбавляли EtOAc и фильтровали через флоризил (слой 40 мл) и промывали EtOAc. Растворитель концентрировали в вакууме и полученный темный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент 0-100% петролейный эфир/EtOAc) с получением 230 мг (32%-й выход) **6b**, в виде твердого вещества беловато-розового цвета.

ЖХМС: RT=4,7 мин, ES^+ 573.

Получение гидрохлорида *N*-(азетидин-3-ил)-2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амина (6c)

Суспензию *трет*-бутил 3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)азетидин-1-карбоксилата, **6b**, (0,23 г, 0,40 ммоль) в метаноле (10 мл) обрабатывали смесью 4н HCl/диоксан (5 мл, 20 ммоль), затем нагревали при температуре 80°C в течение 30 минут. Растворитель удаляли и остаток сушили в вакууме с получением 240 мг твердого продукта, который использовали без очистки.

ЖХМС RT=2,4 мин, ES^+ 473.

Получение (*S*)-тетрагидрофуран-3-ил 3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)азетидин-1-карбоксилата (422)

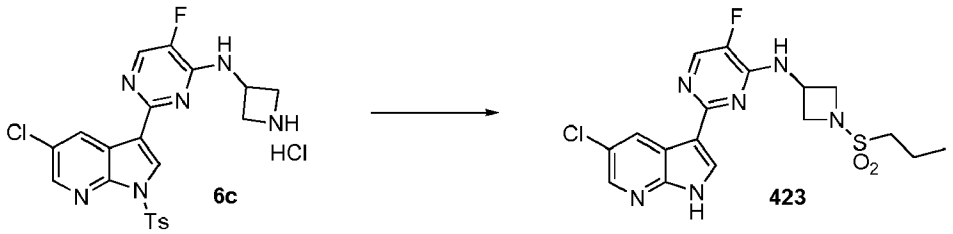
Суспензию гидрохлорида *N*-(азетидин-3-ил)-2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амина, **6c**, (0,06 г, 0,11 ммоль) в ТГФ (1 мл) обрабатывали $^{i}Pr_2NEt$ (0,30 мл, 1,70 ммоль), затем добавляли твердый (*S*)-2,5-диоксопирролидин-1-илтетрагидрофуран-3-илкарбонат (0,03 г, 0,11 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре и затем гасили с помощью 200 мкл морфолина и упаривали досуха с получением (*S*)-тетрагидрофуран-3-ил 3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)азетидин-1-карбоксилата, **6d**, который использовали без очистки.

ЖХМС RT=3,8 мин, ES^+ 588.

(*S*)-Тетрагидрофуран-3-ил 3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)азетидин-1-карбоксилат, **6d**, растворяли в метаноле (2 мл) и затем обрабатывали смесью 25% метоксид натрия/метанол (0,5 мл) и нагревали при температуре 60°C в запаянной пробирке. Анализ ЖХМС показывал полное завершение реакции спустя 10 минут. Полученный раствор гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (0,5 мл), затем упаривали досуха и остаток растворяли в ДМСО и очищали с помощью обращенно фазовой ВЭЖХ (буфер на основе формиата аммония) с получением 25,9 мг (55%-й выход) желаемого продукта, **422**, в виде твердого вещества.

ЖХМС RT=1,8 мин, ES^+ 433.

Общая схема 6B

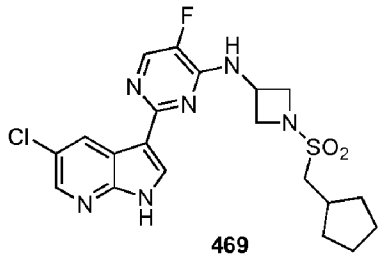


Получение 2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-(1-(пропилсульфонил)азетидин-3-ил)пиримидин-4-амина (423)

В перемешиваемую суспензию гидрохлорида *N*-(азетидин-3-ил)-2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амина, **6c**, (0,055 г, 0,110 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли $^{i}Pr_2NEt$ (0,300 мл, 1,720 ммоль), затем пропан-1-сульфонилхлорид (0,012 мл, 0,108 ммоль). Полученный гомогенный раствор смеси светло-желтого цвета нагревали при температуре 50°C в течение одного часа, за это время реакция полностью завершалась, как показывал анализ ЖХМС. Добавляли морфолин (0,20 мл) и раствор упаривали досуха. Полученный остаток растворяли в метаноле (2 мл), затем обрабатывали смесью 25% метоксид натрия/метанол (0,5 мл) и нагревали при температуре 60°C в запаянной пробирке в течение 10 минут. Полученный раствор гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (0,5 мл), затем упаривали досуха. Полученный остаток растворяли в ДМСО и очищали с помощью обращенно фазовой ВЭЖХ (буфер на основе формиата аммония) с получением 19,8 мг (43%-й выход) желаемого продукта, **423**, в виде твердого вещества.

ЖХМС RT=2,6 мин, ES^+ 425.

Другие аналоги, которые могут быть получены способом, подобным способу получения соединения **423**:



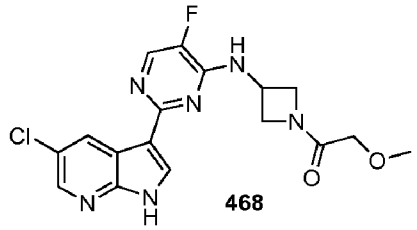
469

Получение 2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-*N*-(1-(циклопентилметилсульфонил)азетидин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амина (469)

В перемешиваемый раствор гидрохлорида *N*-(азетидин-3-ил)-2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амина, **6c**, (0,03 г, 0,06 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли $^{i}Pr_2NEt$ (0,33 мкл, 1,90 ммоль), затем циклопентилметансульфонилхлорид (0,01 г, 0,06 ммоль). Полученную смесь перемешивали 30 минут при комнатной температуре, за это время реакция полностью завершалась, как

показывал анализ ЖХМС. Добавляли морфолин (0,20 мл) и раствор упаривали досуха. Полученный остаток растворяли в метаноле (2 мл), затем обрабатывали смесью 25% метоксид натрия/метанол (0,5 мл) и нагревали при температуре 60°C в запаянной пробирке в течение 10 минут. Раствор гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (0,5 мл), затем упаривали досуха. Полученный остаток растворяли в ДМСО и очищали с помощью обращенно фазовой ВЭЖХ (буфер на основе формиата аммония) с получением 27,4 мг (88%-й выход) желаемого продукта, **469**, в виде твердого вещества.

ЖХМС RT=3,1 мин, ES^+ 465.

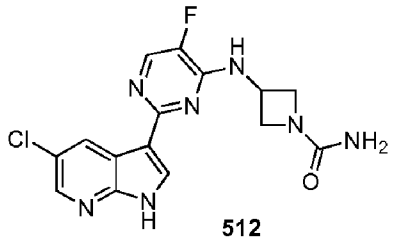


468

Получение 1-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)азетидин-1-ил)-2-метоксиэтанона (468)

В соответствии со способом, описанным для получения соединения **469**, используя метоксиацетилхлорид, получали 11,7 мг (51%-й выход) **468**, в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХМС RT=1,6 мин, ES^+ 390.



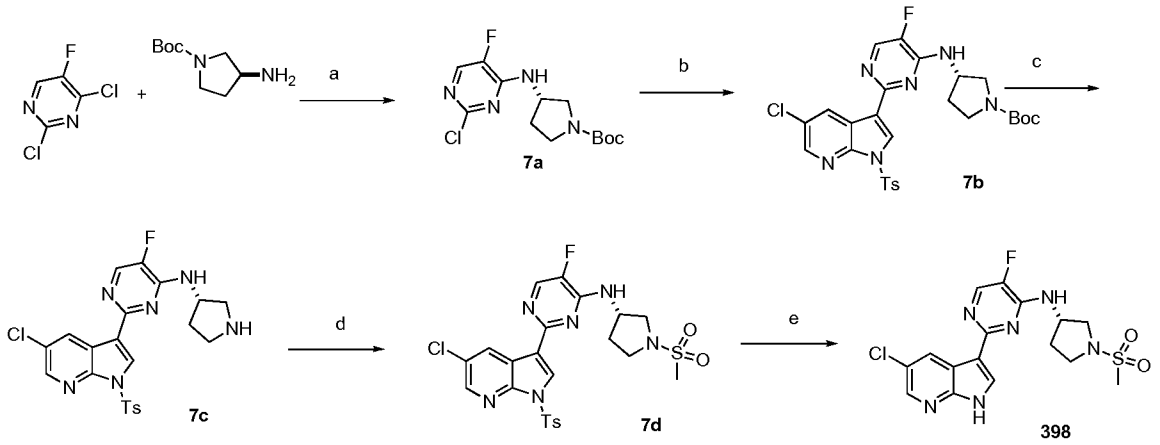
512

Получение 3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)азетидин-1-карбоксамида (512)

В соответствии со способом, описанным для получения соединения **469**, используя 61 мг (0,11 ммоль) **6c** и изоцианатотриметилсилан (15,14 мкл, 0,11 ммоль), получали 87 мг (79%-й выход) **512**, в виде твердого вещества белого цвета:

ЖХМС RT=2,4 мин, ES^+ 362.

Общая схема 7



(a) 2,4-дихлор-5-фторпиримидин, $^{i}Pr_2NEt$, ТГФ (b) 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин, $Pd(PPh_3)_4$, 2M Na_2CO_3 90°C (c) 4н HCl/диоксан, MeOH, 80°C; (d) метансульфонилхлорид, $^{i}Pr_2NEt$, ТГФ, RT (e) 25% NaOMe/MeOH или 1M LiOH, 150°C, микроволновое излучение, 10 мин.

Получение (*S*)-трет-бутил 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)пирролидин-1-карбоксилата (7a)

В смесь 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (1,75 г, 10,48 ммоль) и $^{i}Pr_2NEt$ (3,27 мл, 18,78 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли *трет*-бутил (3*S*)-3-аминопирролидин-1-карбоксилат (1,83 мл, 10,48 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученный раствор оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали досуха, разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 3,41 г **7a**, в виде пенистого твердого вещества белого цвета.

ЖХМС RT=3,0 мин. ES^+ 317.

Получение (*S*)-трет-бутил 3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пирролидин-1-карбоксилата (7b)

Раствор 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридина (2,41 г, 5,60 ммоль) и *трет*-бутил (3S)-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]пирролидин-1-карбоксилата, **7a**, (1,69 г, 5,30 ммоль) в DME (34 мл) и 2M Na_2CO_3 (8,5 мл) дегазировали с помощью азота (5

мин), затем обрабатывали $Pd(PPh_3)_4$ (0,31 г, 0,27 ммоль), затем нагревали при температуре 90°C в течение ночи. Полученный темный раствор фильтровали через флоризил, промывали EtOAc, затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле градиентом (0-100%) петролейный эфир:EtOAc. Удаление растворителя при пониженном давлении дает 1,33 г (42%-й выход) твердого вещества белого цвета после вакуумной сушки.

ЖХМС RT=4,4 мин. ES^+ 588.

Получение 2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фтор-*N*-[(3S)-пирролидин-3-ил]пиримидин-4-амина (7c)

Раствор *трет*-бутил (3*S*)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[5,4-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]пирролидин-1-карбоксилата, **7b**, (1,33 г, 2,27 ммоль) в ТГФ (25 мл) обрабатывали хлористым водородом (12 мл 4М раствора в диоксане, 48,00 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем нагревали при температуре 90°C до тех пор, когда ЖХМС показывала завершение реакции. Смесь концентрировали досуха, затем сушили в вакууме с получением 1,04 г (88%-й выход) **7c**, в виде твердого вещества рыжевато-коричневого цвета.

ЖХМС RT=2,3 мин. ES^+ 487.

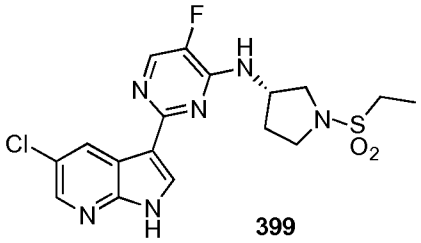
Получение (*S*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)пиримидин-4-амина (398)

В перемешиваемую суспензию гидрохлорида 2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фтор-*N*-[(3S)-пирролидин-3-ил]пиримидин-4-амина, **7c**, (0,05 г, 0,10 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли $^iPr_2NEt$ (0,10 мл, 0,57 ммоль), затем метансульфонилхлорид (0,04 мл, 0,57 ммоль). Полученную гомогенную смесь светло-желтого цвета нагревали при температуре 50°C в течение одного часа, за это время реакция полностью завершалась, как показывал анализ ЖХМС. Добавляли морфолин (0,20 мл) и раствор упаривали досуха. Полученный остаток растворяли в метаноле (2 мл), затем обрабатывали смесью 25% метоксид натрия/метанол (0,5 мл) и нагревали при температуре

60°C в запаянной пробирке до тех пор, когда ЖХМС показывала завершение реакции. Полученный раствор гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (0,5 мл), затем упаривали досуха. Остаток растворяли в ДМСО и очищали с помощью обращенно фазовой ВЭЖХ (буфер на основе формиата аммония) с получением 15,8 мг (37%-й выход) **398**, в виде твердого вещества.

ЖХМС RT=1,7 мин. ES^+ 411.

Другие аналоги, которые могут быть получены способом, подобным способу получения соединения **398**:

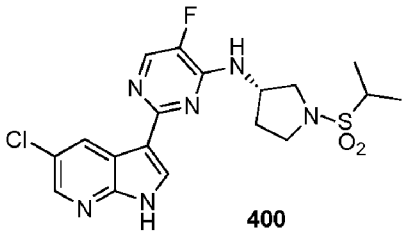


399

Получение (*S*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-*N*-(1-(этилсульфонил)пирролидин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амина (399)

В соответствии со способом, описанным для получения соединения **398**, используя 50 мг (0,10 ммоль) **7c** и этансульфонилхлорид (54 мкл, 0,57 ммоль), получали 21,7 мг (49%-й выход) **399**, в виде твердого вещества.

ЖХМС RT=1,8 мин. ES^+ 425.

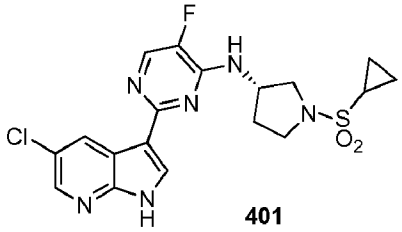


400

Получение (*S*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-(1-(изопропилсульфонил)пирролидин-3-ил)пиримидин-4-амина (400)

В соответствии со способом, описанным для получения соединения **398**, используя 2-пропансульфонилхлорид (82 мг, 0,57 ммоль), получали 17,9 мг (39%-й выход) **400**, в виде твердого вещества.

ЖХМС RT=1,9 мин. ES^+ 439.

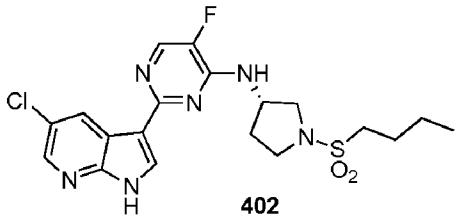


401

Получение (*S*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-*N*-(1-(циклопропилсульфонил)пирролидин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амина (401)

В соответствии со способом, описанным для получения соединения **398**, используя циклопропансульфонилхлорид (81 мг, 0,57 ммоль), получали 17,1 мг (37%-й выход) **401**, в виде твердого вещества.

ЖХМС RT=1,9 мин. ES^+ 437.

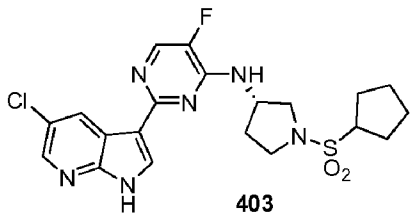


402

Получение (*S*)-*N*-(1-(бутилсульфонил)пирролидин-3-ил)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амина (402)

В соответствии со способом, описанным для получения соединения **398**, используя 1-бутансульфонилхлорид (90 мг, 0,57 ммоль), получали 21 мг (45%-й выход) **402**, в виде твердого вещества.

ЖХМС RT=2,1 мин. ES^+ 453.



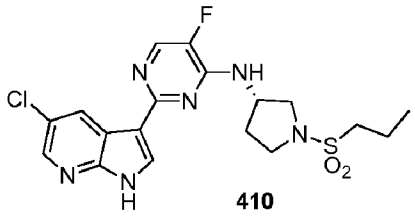
403

Получение (*S*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-(1-(циклопентилсульфонил)пирролидин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амина (403)

В соответствии со способом, описанным для получения

соединения **398**, используя циклопентансульфонилхлорид (97 мг, 0,57 ммоль), получали 9,7 мг (20%-й выход) **403**, в виде твердого вещества.

ЖХМС RT=2,1 мин. ES^+ 465.

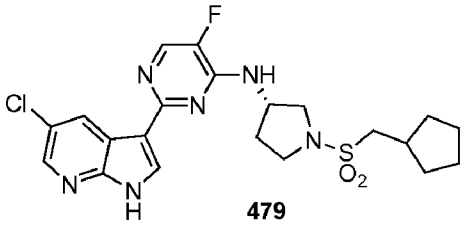


410

Получение (S)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-(1-(пропилсульфонил)пирролидин-3-ил)пиримидин-4-амина (410)

В соответствии со способом, описанным для получения соединения **398**, используя пропилсульфонилхлорид (20 мг, 0,14 ммоль), получали 15,5 мг (36%-й выход) **410**, в виде твердого вещества.

ЖХМС RT=2,0 мин. ES^+ 439.

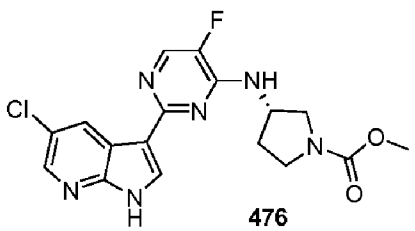


479

Получение (S)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-(1-(циклопентилметилсульфонил)пирролидин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амина (479)

В соответствии со способом, описанным для получения соединения **398**, используя циклопентилметилсульфонилхлорид (30 мг, 0,16 ммоль), получали 26,7 мг (58%-й выход) **479**, в виде твердого вещества.

ЖХМС RT=2,3 мин. ES^+ 479.

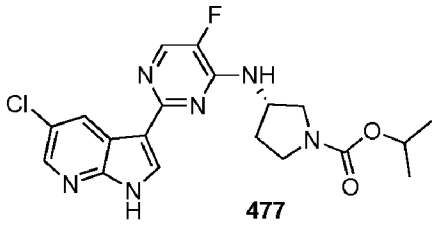


476

Получение (*S*)-метил 3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пирролидин-1-карбоксилата (476)

В соответствии со способом, описанным для получения соединения **398**, используя метилхлорформиат (20 мг, 0,21 ммоль), получали 13,6 мг (52%-й выход) **476**, после очистки с помошью препаративной ВЭЖХ в виде соли трифторуксусной кислоты.

ЖХМС (буфер на основе формиата аммония) RT=2,6 мин. ES^+ 391.

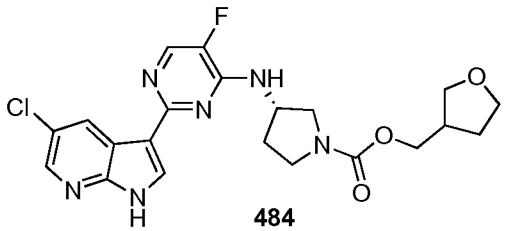


477

Получение (*S*)-изопропил 3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пирролидин-1-карбоксилата (477)

В соответствии со способом, описанным для получения соединения **476**, используя изопропилхлорформиат (20 мг, 0,21 ммоль), получали 11,3 мг (42%-й выход) **477**, после очистки с помошью препаративной ВЭЖХ, в виде соли трифторуксусной кислоты.

ЖХМС (буфер на основе формиата аммония) RT=2,0 мин. ES^+ 419.

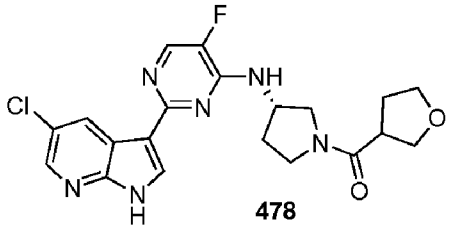


484

Получение (3*S*)-(тетрагидрофуран-3-ил)метил 3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пирролидин-1-карбоксилата (484)

В соответствии со способом, описанным для получения соединения **398**, используя 2,5-диоксопирролидин-1-ил (тетрагидрофуран-3-ил)метилкарбонат (0,023 г, 0,096 ммоль), получали 5,7 мг (10%-й выход) **484**, после очистки с помошью препаративной ВЭЖХ в виде соли трифторуксусной кислоты.

ЖХМС (буфер на основе формиата аммония) RT=2,6 мин. ES^+ 461.

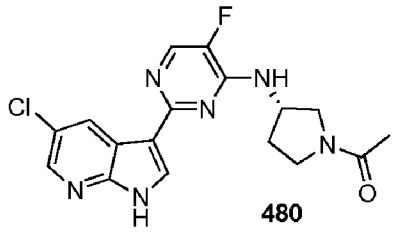


478

Получение ((*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пирролидин-1-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)метанона (478)

В соответствии со способом, описанным для получения соединения **398**, используя тетрагидрофуран-3-карбоновую кислоту (35 мг, 0,30 ммоль), получали 22,2 мг (52%-й выход) **478**, в виде твердого вещества.

ЖХМС (ТФУ буфер) RT=1,6 мин. ES^+ 431.

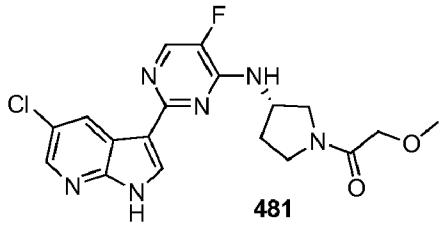


480

Получение (*S*)-1-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пирролидин-1-ил)этанона (480)

В соответствии со способом, описанным для получения соединения **398**, используя ацетилхлорид (45 мкл, 0,64 ммоль), получали 4,2 мг (18%-й выход) **480**, в виде твердого вещества.

ЖХМС (ТФУ буфер) RT=1,6 мин, ES^+ 375.



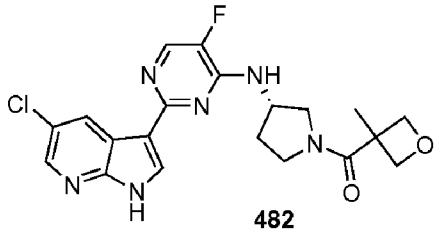
481

Получение (*S*)-1-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пирролидин-1-ил)-2-метоксиэтанона (481)

В соответствии со способом, описанным для получения соединения **398**, используя метоксиацетилхлорид (50 мг, 0,46

ммоль), получали 8,6 мг (33%-й выход) **481**, в виде твердого вещества.

ЖХМС (ТФУ буфер) RT=1,6 мин, ES^+ 405.

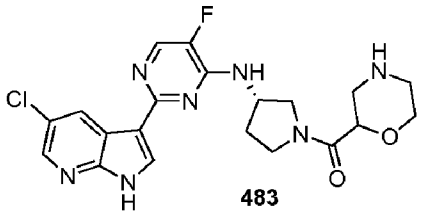


482

Получение (*S*)-(3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пирролидин-1-ил)(3-метилоксетан-3-ил)метанона (482)

В соответствии со способом, описанным для получения соединения **398**, используя 3-метилоксетан-3-карбоновую кислоту (15 мг, 0,13 ммоль), получали 17,7 мг (42%-й выход) **482**, в виде твердого вещества.

ЖХМС (ТФУ буфер) RT =1,6 мин, ES^+ 431.



483

Получение ((*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пирролидин-1-ил)(морфолин-2-ил)метанона (483)

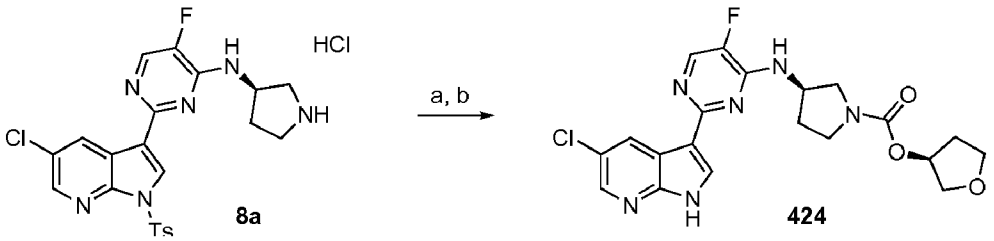
В соответствии со способом, описанным для получения соединения **398**, используя морфолин 2-карбоновую кислоту (25 мг, 0,11 ммоль), получали 3,6 мг (8%-й выход) **483** в виде твердого вещества.

ЖХМС (ТФУ буфер): Rt 1,4 мин, ES^+ 446.

Используя способ, эквивалентный тому, который описан для получения соединения **7c**, могут быть получены другие энантиомеры (**8a**).

Аналоги, которые могут быть получены из соединения **8a**.

Общая схема 8

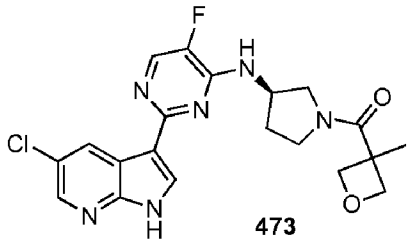


(a) (*S*)-2,5-диоксопирролидин-1-илтетрагидрофуран-3-илкарбонат, $^{i}Pr_2NEt$, ТГФ, RT (b) 25% NaOMe/MeOH или 1M LiOH, 150°C, микроволновое излучение, 10 мин.

Получение (*R*)-((*S*)-тетрагидрофуран-3-ил) 3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пирролидин-1-карбоксилата (424)

В соответствии со способом, описанным для получения соединения **398**, используя (*R*)-*трет*-бутил 3-аминопирролидин-1-карбоксилат и (*S*)-2,5-диоксопирролидин-1-илтетрагидрофуран-3-илкарбонат, получали 19,8 мг (47%-й выход) **424** в виде твердого вещества.

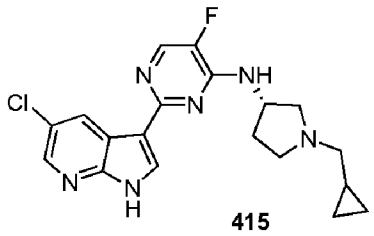
ЖХМС (ТФУ буфер) RT=1,8 мин, ES^+ 447.



Получение (*R*)-(3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пирролидин-1-ил)(3-метилоксетан-3-ил)метанона (473)

В соответствии со способом, описанным для получения соединения **482**, используя гидрохлорид (*R*)-2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-(пирролидин-3-ил)пиримидин-4-амина, **8a**, и 3-метилоксетан-3-карбоновую кислоту (50 мг, 0,46 ммоль), получали 18,6 мг (44%-й выход) **473**, в виде твердого вещества.

ЖХМС (ТФУ буфер) RT=1,6 мин, ES^+ 431.

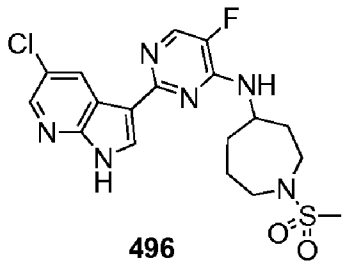


415

Получение (*S*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-(1-(циклопропилметил)пирролидин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амина (415)

Раствор гидрохлорида (*S*)-2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-(пирролидин-3-ил)пиримидин-4-амина, **7c**, (0,05 г, 0,10 ммоль) в метаноле (3 мл) обрабатывали циклопропанкарбоксальдегидом (0,30 ммоль), цианоборгидридом натрия (0,30 ммоль) и ацетатом калия (0,04 г, 0,30 ммоль), затем перемешивали при температуре 60°C до завершения реакции. После обработки водой получали масло, которое растворяли в метаноле (2 мл), затем обрабатывали смесью 25% метоксид натрия/метанол (0,5 мл) и нагревали при температуре 60°C в запаянной пробирке. Анализ ЖХМС показывал полное завершение реакции. Полученный раствор гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (0,5 мл), затем упаривали досуха и остаток растворяли в ДМСО и очищали с помощью обращенно фазовой ВЭЖХ (буфер на основе формиата аммония) с получением 6,2 мг (17%-й выход) **415** в виде твердого вещества.

ЖХМС RT=1,5 мин, ES^+ 387.

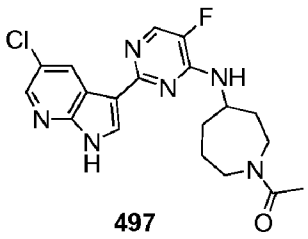


496

Получение *N*-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1-(метилсульфонил)азепан-4-амина (496)

В соответствии со способом, описанным для получения соединения **398**, используя метансульфонилхлорид, получали желаемый продукт, **496**, в виде твердого вещества.

ЖХМС RT=1,8 мин, ES^+ 439.

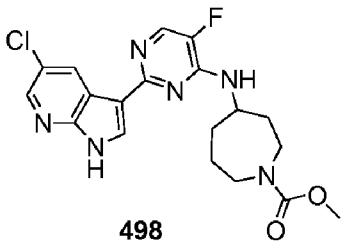


497

Получение 1-(4-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)азепан-1-ил)этанона (497)

В соответствии со способом, описанным для получения соединения **398**, используя ацетилхлорид, получали желаемый продукт, **497**, в виде твердого вещества.

ЖХМС RT=1,7 мин, ES^+ 403.

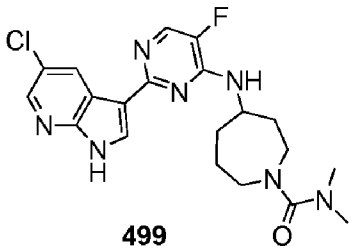


498

Получение метил 4-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)азепан-1-карбоксилата (498)

В соответствии со способом, описанным для получения соединения **398**, используя метилхлорформиат, получали желаемый продукт, **498**, в виде твердого вещества.

ЖХМС RT=1,9 мин, ES^+ 419.

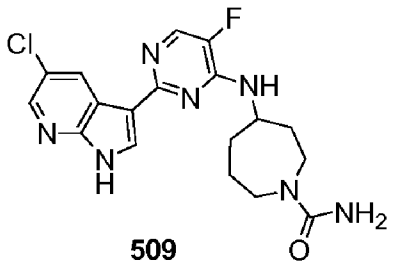


499

Получение 4-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-*N*,*N*-диметилазепан-1-карбоксамида (499)

В соответствии со способом, описанным для получения соединения **398**, используя диметилкарбамоилхлорид, получали желаемый продукт, **499**, в виде твердого вещества.

ЖХМС RT=1,8 мин, ES^+ 432.

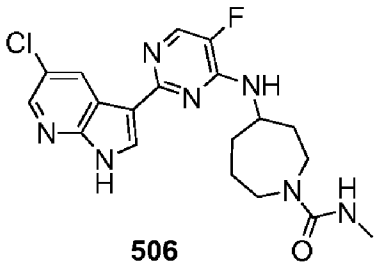


509

Получение 4-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)азепан-1-карбоксамида (509)

В соответствии со способом, описанным для получения соединения **398**, используя триметилсилилизоцианат, получали желаемый продукт, **509**, в виде твердого вещества.

ЖХМС RT=1,6 мин, ES^+ 404.



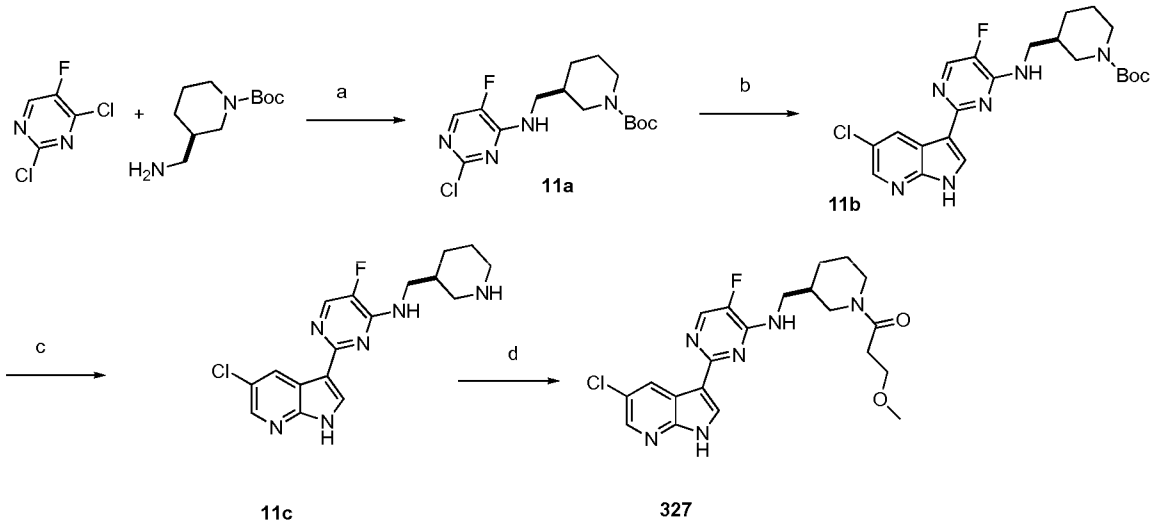
506

Получение 4-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-*N*-метилазепан-1-карбоксамида (506)

В соответствии со способом, описанным для получения соединения **398**, используя метилизоцианат, получали желаемый продукт, **506**, в виде гидрохлоридной соли после обработки смесью HCl/диоксан.

ЖХМС RT=2,1 мин, ES^+ 418.

Общая схема 11



11a 11b 11c 327

(a) $^{i}Pr_2NEt$, ТГФ (b) 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин, $Pd(Ph_3P)_4$, Na_2CO_3, DME, 130°C (c) HCl/диоксан, CH_2Cl_2 (d) 3-метоксипропаноилхлорид, $^{i}Pr_2NEt$, CH_2Cl_2/ДМФ

Получение (*R*)-*трет*-бутил 3-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилата (11a)

К раствору 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (0,43 г, 2,59 ммоль) и (*R*)-*трет*-бутил 3-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилата (0,56 г, 2,59 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли $^{i}Pr_2NEt$ (0,45 мл, 2,59 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре 80°C в в течение 8 час. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (5-30% EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта, **11a.**

ЖХМС (М+1) 345,1.

Получение (*R*)-*трет*-бутил 3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилата (11b)

В дегазированный раствор 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридина (0,71 г, 1,65 ммоль), (*R*)-*трет*-бутил 3-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилата, **11a**, (1,19 г, 3,60 ммоль) и водного K_2CO_3 (2,48 мл 2М раствора, 4,97 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий(0) (0,17 г, 0,33 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение дополнительных 15 мин. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, концентрировали в вакууме и полученный сырой остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (10%-80% EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта, **11b.**

ЖХМС (М+1) 461,4, (М-1) 460,7.

Получение 2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-(пиперидин-3-илметил)пиримидин-4-амина (11c)

К раствору (*R*)-*трет*-бутил 3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилата, **11b**, (0,13 г, 2,8 ммоль) в смеси 5% MeOH/CH_2Cl_2

добавляли 0,7 мл смеси 4н раствор HCl/диоксан. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Полученный осадок фильтровали и использовали без дополнительной очистки.

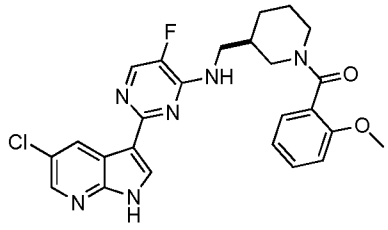
ЖХМС (М+1) 361,1.

Получение (*R*)-1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-3-метоксипропан-1-она (327)

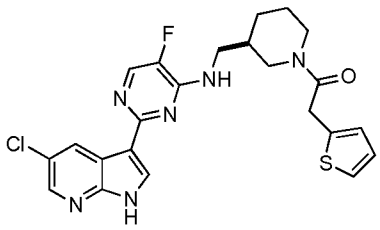
К раствору 2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-(пиперидин-3-илметил)пиримидин-4-амина, **11c**, (0,04 г, 0,11 ммоль) в смеси 10:1 CH_2Cl_2/ДМФ (1 мл) добавляли $^{i}Pr_2NEt$ (0,058 мл, 0,33 ммоль) и 3-метоксипропаноилхлорид (0,02 г, 0,17 ммоль). Через 12 часов растворитель концентрировали в вакууме и полученный сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% ТФУ-H_2O/ацетонитрил) с получением желаемого продукта, **327.**

ЖХМС (М+1) 447,3.

Другие аналоги, которые могут быть получены тем же способом, каким получено соединение **327:**



113



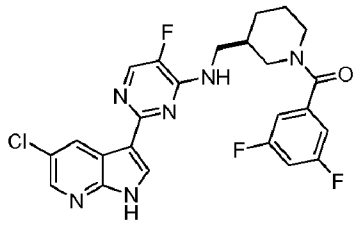
104

(*R*)-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(2-метоксифенил)метанон (113)

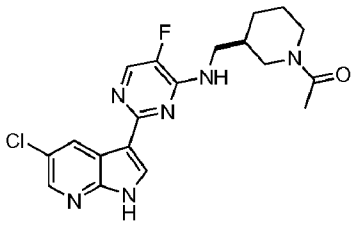
ЖХМС RT=2,9 (М+1) 479,4, (М-1) 477,6.

(*R*)-1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-2-(тиофен-2-ил)этанон (104)

ЖХМС RT=2,8 (М+1) 485,3, (М-1) 483,4.



108



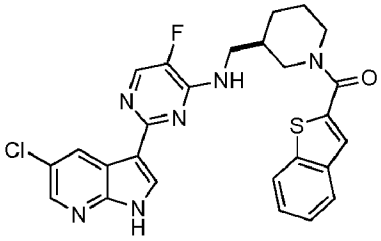
111

(*R*)-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(3,5-дифторфенил)метанон (108)

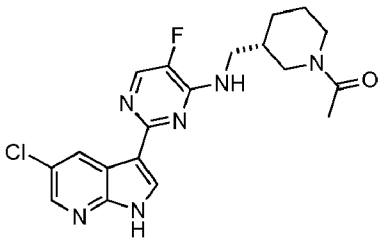
ЖХМС RT=2,1 (M+1) 501,3.

(*R*)-1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)этанон (111)

ЖХМС RT=2,5 (M+1) 403,4.



107



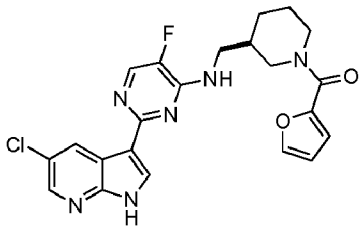
37

(*R*)-бензо[*b*]тиофен-2-ил(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)метанон (107)

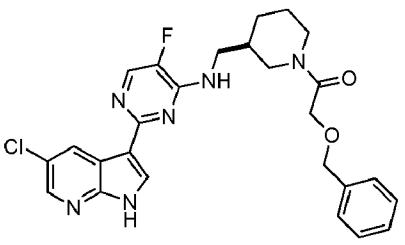
ЖХМС RT=3,2 (M+1) 521,3.

(*S*)-1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)этанон (37)

ЖХМС RT=2,5 (M+1) 403,3.



102



106

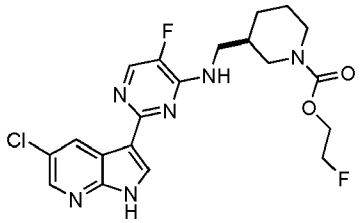
(*R*)-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(фуран-2-

ил)метанон (102)

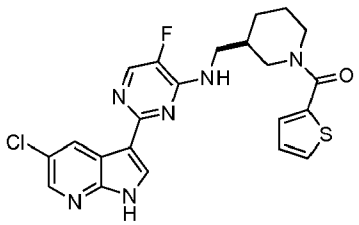
ЖХМС RT=2,7 (M+1) 455,3, (M-1) 453,3.

(*R*)-2-(бензилокси)-1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)этанон (106)

ЖХМС RT=3,0 (M+1) 509,3, (M-1) 507,5.



126



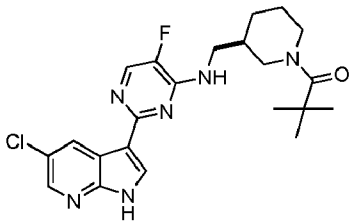
97

(*R*)-2-фторэтил 3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (126)

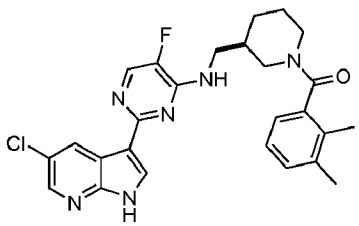
ЖХМС RT=2,1 (M+1) 451,4.

(*R*)-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(тиофен-2-ил)метанон (97)

ЖХМС RT=2,9 (M+1) 471,2, (M-1) 469,6.



105



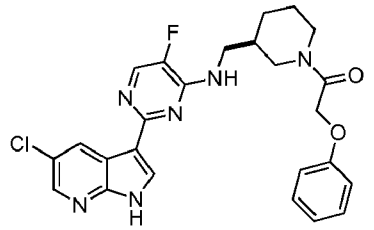
157

(*R*)-1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он (105)

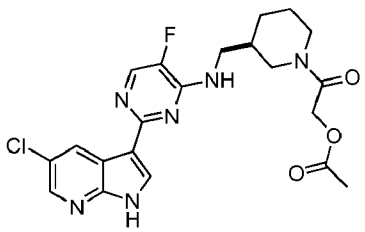
ЖХМС RT=3,0 (M+1) 445,3, (M-1) 443,4.

(*R*)-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(2,3-диметилфенил)метанон (157)

ЖХМС RT=2,0 (M+1) 493,1.



94



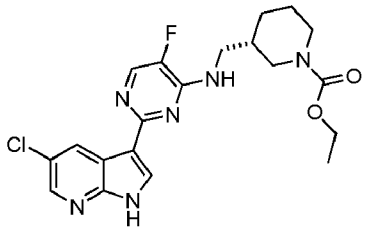
110

(*R*)-1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-2-феноксиэтанон (94)

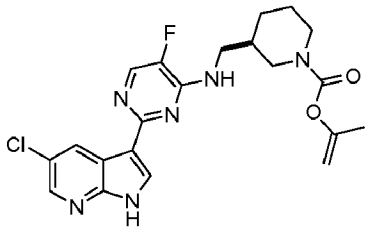
ЖХМС RT=2,9 (M+1) 495,3, (M-1) 493,5.

(*R*)-2-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтилэтаноат (110)

ЖХМС RT=2,5 (M+1) 461,3, (M-1) 459,4.



33



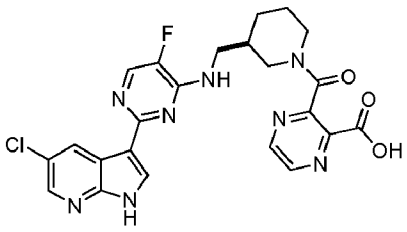
74

(*S*)-этил 3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (33)

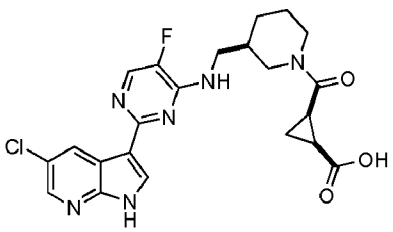
ЖХМС RT=3,0 (M+1) 433,3, (M-1) 431,4.

(*R*)-проп-1-ен-2-ил 3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (74)

ЖХМС RT=3,1 (M+1) 445,2, (M-1) 443,4.



82



83

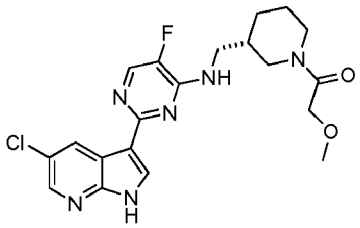
(*R*)-3-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-

фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбонил)пиразин-2-карбоновая кислота (82)

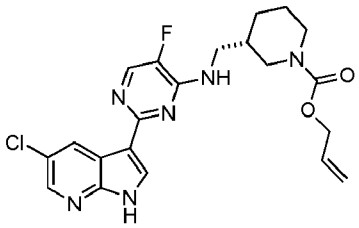
ЖХМС RT=1,6 (M+1) 511,3.

(1*S*,2*R*)-2-((R)-3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбонил)циклопропанкарбоновая кислота (83)

ЖХМС RT=1,6 (M+1) 473,4.



45



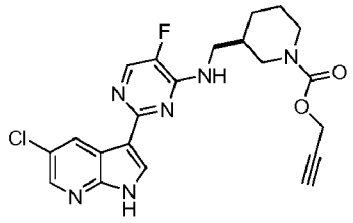
17

(*S*)-1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтанон (45)

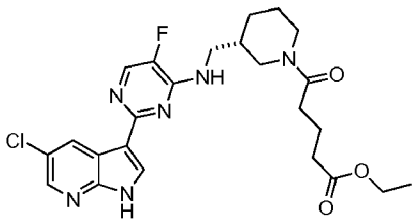
ЖХМС RT=2,4 (M+1) 433,3, (M-1) 431,4.

(*S*)-аллил 3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (17)

ЖХМС RT=3,1 (M+1) 445,3, (M-1) 443,4.



122



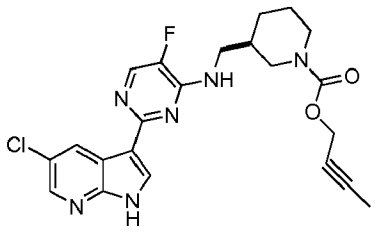
19

(*R*)-проп-2-инил 3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (122)

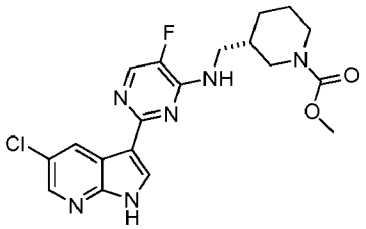
ЖХМС RT=2,9 (M+1) 443,3, (M-1) 441,5.

(*S*)-этил 5-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-оксопентаноат (19)

ЖХМС RT=2,8 (M+1) 503,4, (M-1) 501,5.



127



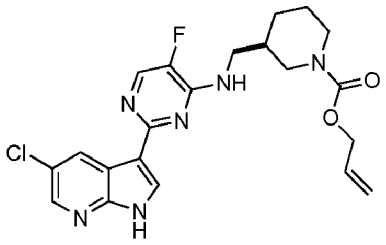
23

(*R*)-бут-2-инил 3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (127)

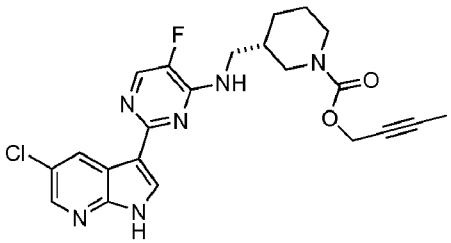
ЖХМС RT=3,1 (M+1) 457,3, (M-1) 455,6.

(*S*)-метил 3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (23)

ЖХМС RT=2,8 (M+1) 419,3, (M-1) 417,3.



119



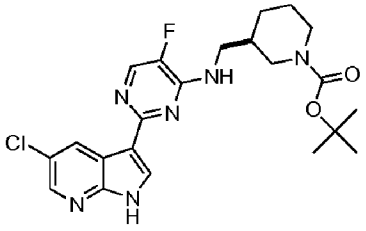
30

(*R*)-аллил 3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (119)

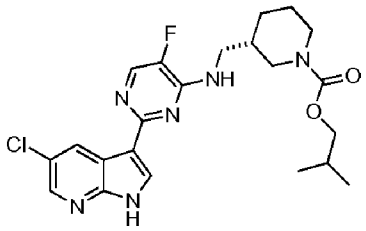
ЖХМС RT=3,1 (M+1) 445,4, (M-1) 443,5.

(*S*)-бут-2-инил 3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (30)

ЖХМС RT=3,1 (M+1) 457,3, (M-1) 455,6.



15



28

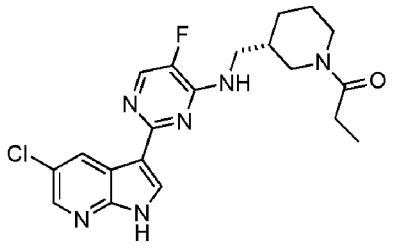
(*R*)-*трет*-бутил 3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат

(15)

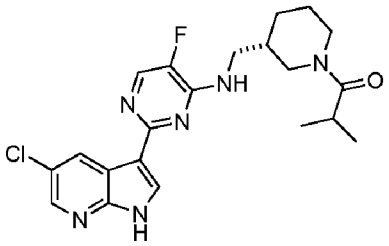
ЖХМС RT=2,7 (M+1) 461,3.

(*S*)-изобутил 3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (28)

ЖХМС RT=3,3 (M+1) 461,4.



32



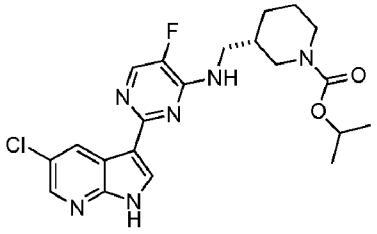
34

(*S*)-1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он (32)

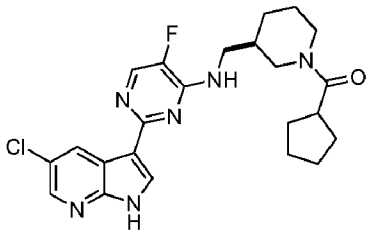
ЖХМС RT=1,9 (M+1) 417,2.

(*S*)-1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он (34)

ЖХМС RT=3,2 (M+1) 447,4, (M-1) 445,5.



35



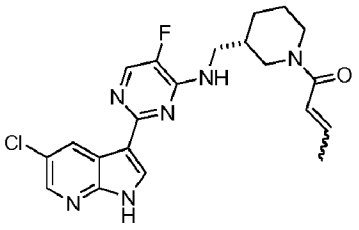
99

(*S*)-изопропил 3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (35)

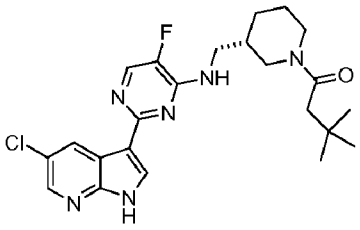
ЖХМС RT=3,0 (M+1) 447,3, (M-1) 445,4.

(*R*)-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(циклопентил)метанон (99)

ЖХМС RT=3,1 (M+1) 457,3, (M-1) 455,4.



41



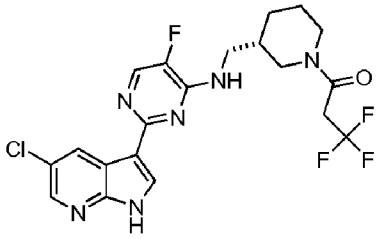
42

(*S*)-1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)бут-2-ен-1-он (41)

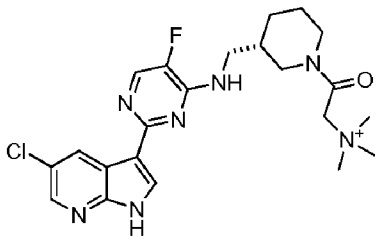
ЖХМС RT=2,7 (M+1) 429,3, (M-1) 427,4.

(*S*)-1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-3,3-диметилбутан-1-он (42)

ЖХМС RT=3,1 (M+1) 459,3, (M-1) 457,4.



44



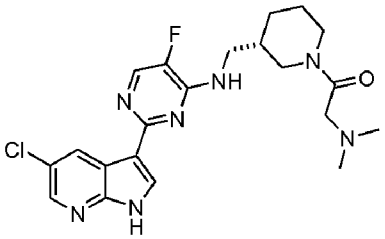
43

(*S*)-1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-он (44)

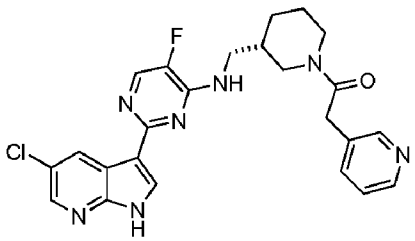
ЖХМС RT=2,8 (M+1) 471,3, (M-1) 469,4.

(*S*)-2-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-*N*,*N*,*N*-триметил-2-оксоэтанаминий (43)

ЖХМС RT=2,4 (M+1) 460,3, (M-1) 458,5.



46



47

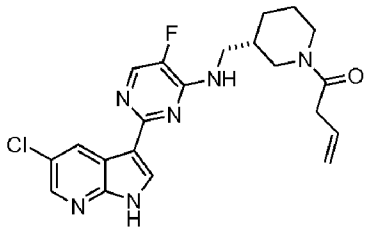
(*S*)-1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-

фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этанон (46)

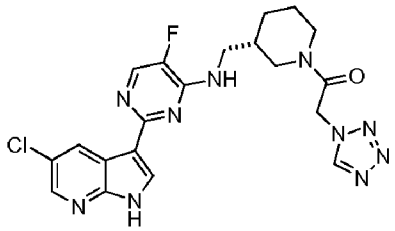
ЖХМС RT=2,2 (M+1) 446,4, (M-1) 444,5.

(*S*)-1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанон (47)

ЖХМС RT=2,4 (M+1) 480,3, (M-1) 478,6.



49



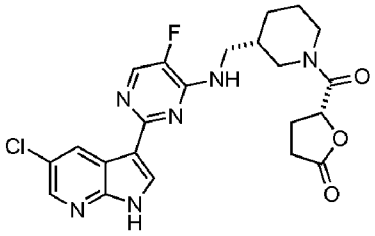
48

(*S*)-1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)бут-3-ен-1-он (49)

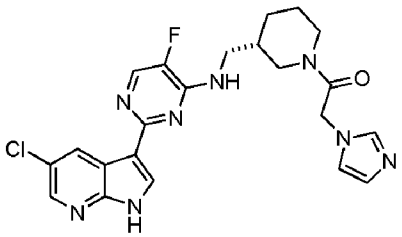
ЖХМС RT=2,7 (M+1) 429,3, (M-1) 427,4.

(*S*)-1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-2-(1H-тетразол-1-ил)этанон (48)

ЖХМС RT=2,4 (M+1) 471,3, (M-1) 469,4.



51



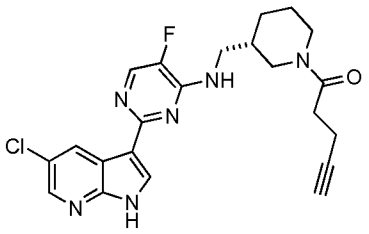
50

(*R*)-5-((S)-3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбонил)дигидрофуран-2(3H)-он (51)

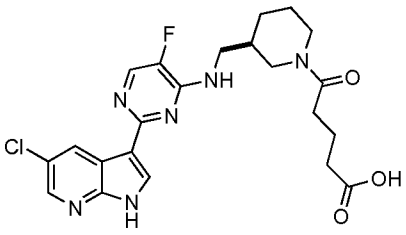
ЖХМС RT=1,7 (M+1) 472,9.

(*S*)-1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-2-(1*H*-имидазол-1-ил)этанон (50)

ЖХМС RT=2,3 (M+1) 469,3, (M-1) 467,4.



52



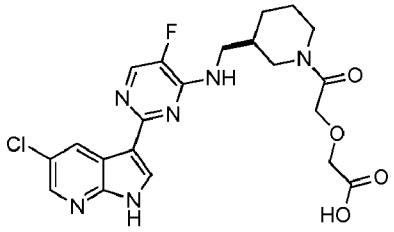
53

(*S*)-1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)пент-4-ин-1-он (52)

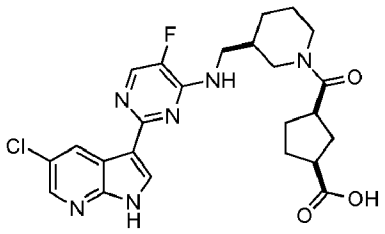
ЖХМС RT=1,9 (M+1) 441,3.

(*R*)-5-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-оксопентановая кислота (53)

ЖХМС RT=1,8 (M+1) 475,3, (M-1) 473,4.



54



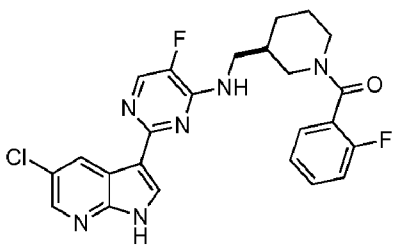
55

(*R*)-2-(2-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)этановой кислоты (54)

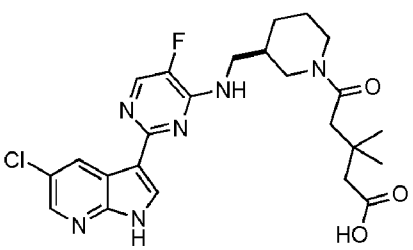
ЖХМС RT=1,7 (M+1) 477,3, (M-1) 475,4.

(1S,3R)-3-((*R*)-3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбонил)циклопентанкарбоновая кислота (55)

ЖХМС RT=2,5 (M+1) 501,3, (M-1) 499,6.



58



80

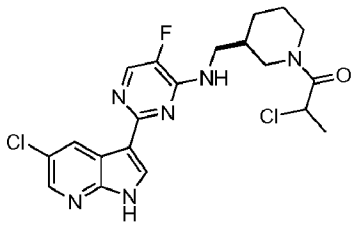
(*R*)-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-

фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(2-фторфенил)метанон (58)

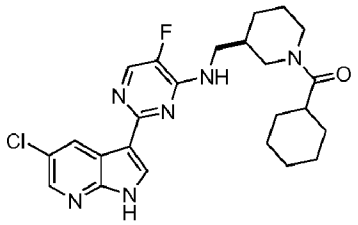
ЖХМС RT=2,9 (M+1) 483,3, (M-1) 481,5.

(*R*)-5-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-3,3-диметил-5-оксопентановая кислота (80)

ЖХМС RT=1,9 (M+1) 503,3.



93



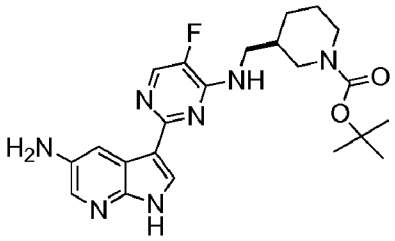
95

2-хлор-1-((*R*)-3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он (93)

ЖХМС RT=2,9 (M+1) 451,2, (M-1) 449,4.

(*R*)-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(циклогексил)метанон (95)

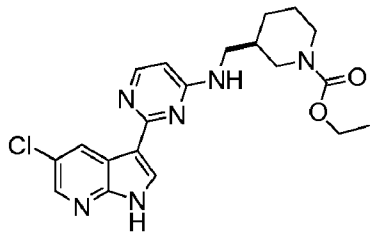
ЖХМС RT=3,2 (M+1) 471,3, (M-1) 449,4.



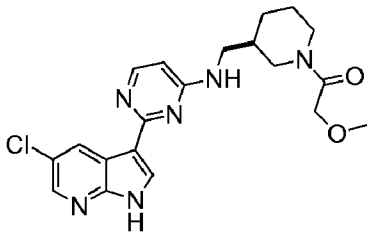
114

(*R*)-*трет*-бутил 3-((2-(5-амино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (114)

ЖХМС RT=2,7 (M+1) 461,3.



495



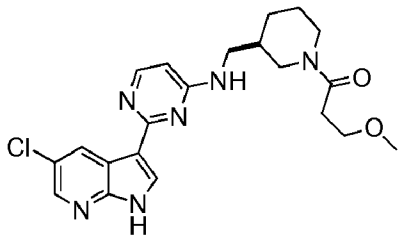
491

(*R*)-этил 3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (495)

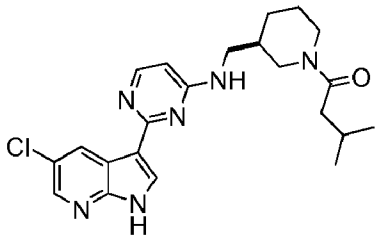
ЖХМС RT=1,7 (M+1) 385,4.

(*R*)-1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтанон (491)

ЖХМС RT=1,7 (M+1) 415,4.



493



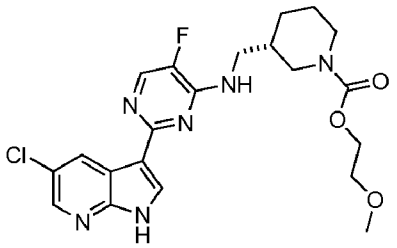
494

(*R*)-1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-3-метоксипропан-1-он (493)

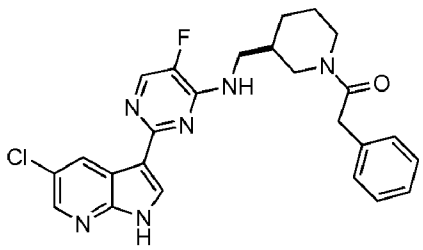
ЖХМС RT=1,7 (M+1) 429,5.

(*R*)-1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-он (494)

ЖХМС RT=1,9 (M+1) 427,5.



24



56

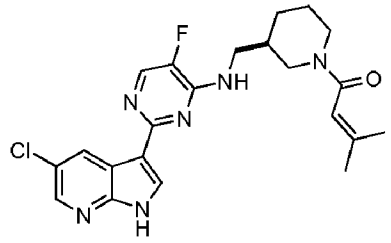
(*S*)-2-метоксиэтил 3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат

(24)

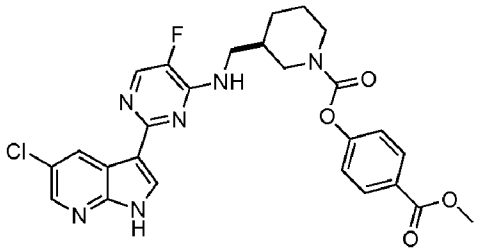
ЖХМС RT=2,8 (M+1) 463,2, (M-1) 461,3.

(*R*)-1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-2-фенилэтанон (56)

ЖХМС RT=2,9 (M+1) 479,3, (M-1) 477,4.



57



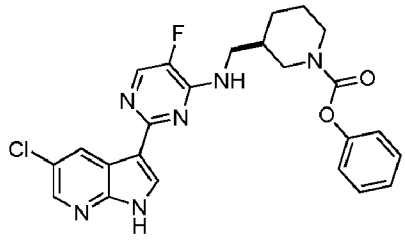
63

(*R*)-1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-3-метилбут-2-ен-1-он (57)

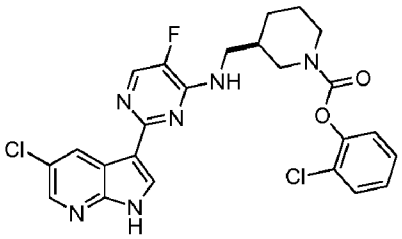
ЖХМС RT=2,8 (M+1) 443,3, (M-1) 441,4.

(*R*)-4-(метоксикарбонил)фенил 3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (63)

ЖХМС RT=3,2 (M+1) 539,3, (M-1) 537,4.



68



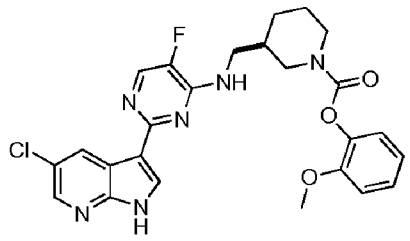
70

(*R*)-фенил 3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (68)

ЖХМС RT=3,2 (M+1) 481,4, (M-1) 479,4.

(*R*)-2-хлорфенил 3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (70)

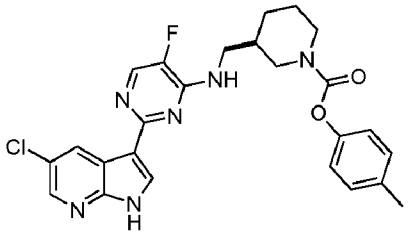
ЖХМС RT=3,3 (M+1) 515,3, (M-1) 513,3.



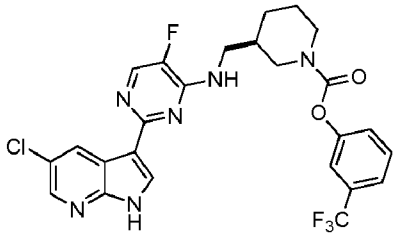
69

(*R*)-2-метоксифенил 3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (69)

ЖХМС RT=3,2 (M+1) 511,3.



71



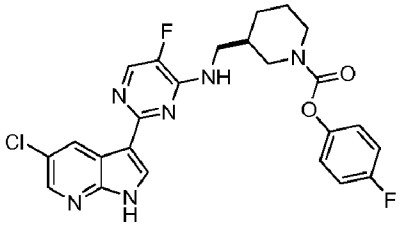
72

(*R*)-п-толил 3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (71)

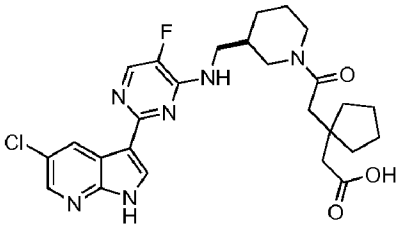
ЖХМС RT=3,4 (M+1) 495,3, (M-1) 493,4.

(*R*)-3-(трифторметил)фенил 3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (72)

ЖХМС RT=3,5 (M+1) 549,3, (M-1) 547,4.



73



81

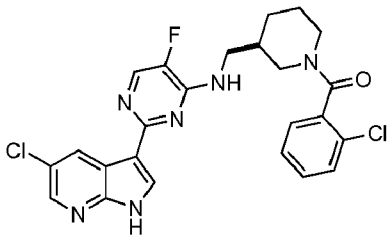
(*R*)-4-фторфенил 3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (73)

ЖХМС RT=3,3 (M+1) 499,3, (M-1) 497,4.

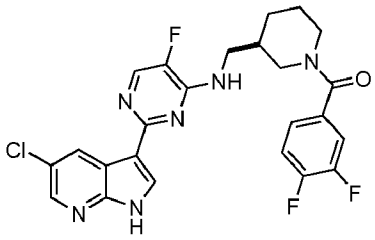
(*R*)-2-(1-(2-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-2-

оксоэтил)циклопентил)этановая кислота (81)

ЖХМС RT=2,0 (M+1) 529,3.



84



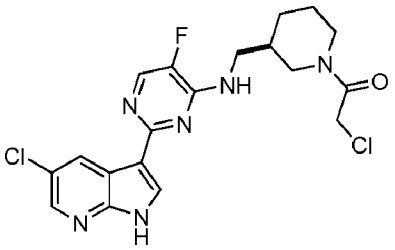
85

(*R*)-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(2-хлорфенил)метанон (84)

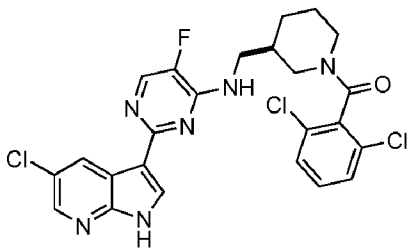
ЖХМС RT=2,0 (M+1) 499,4.

(*R*)-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(3,4-дифторфенил)метанон (85)

ЖХМС RT=2,1 (M+1) 501,3.



92



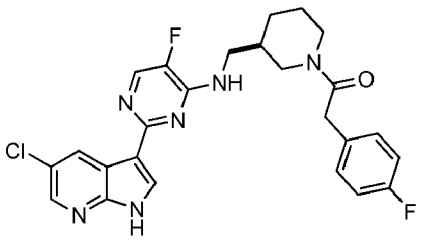
96

(*R*)-2-хлор-1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)этанон (92)

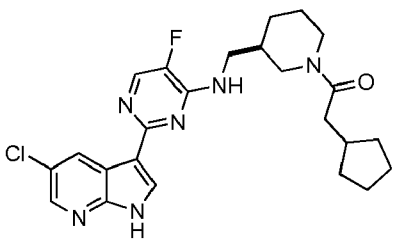
ЖХМС RT=2,7 (M+1) 437,2, (M-1) 435,3.

(*R*)-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(2,6-дихлорфенил)метанон (96)

ЖХМС RT=2,9 (M+1) 535,2, (M-1) 533,2.



98



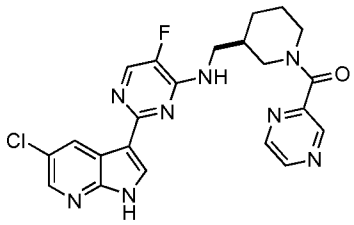
100

(*R*)-1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)этанон (98)

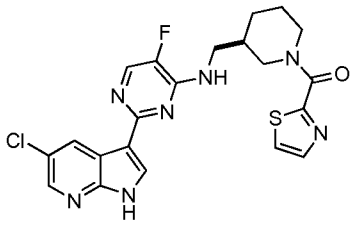
ЖХМС RT=2,9 (M+1) 497,3, (M-1) 495,4.

(*R*)-1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-2-циклопентилэтанон (100)

ЖХМС RT=3,1 (M+1) 471,3, (M-1) 469,5.



111



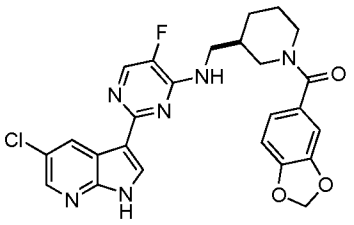
186

(*R*)-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(пиразин-2-ил)метанон (111)

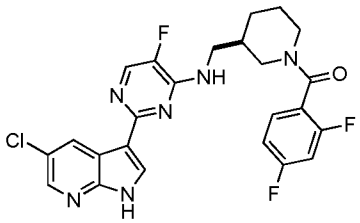
ЖХМС RT=2,5 (M+1) 467,2, (M-1) 465,4.

(*R*)-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(фуран-2-ил)метанон (186)

ЖХМС RT=2,7 (M+1) 455,3, (M-1) 453,3.



103



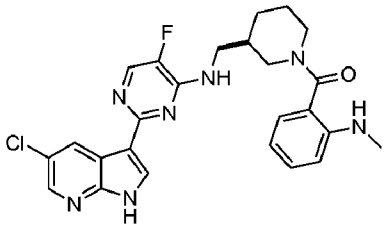
152

(*R*)-бензо[d][1,3]диоксол-5-ил(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)метанон (103)

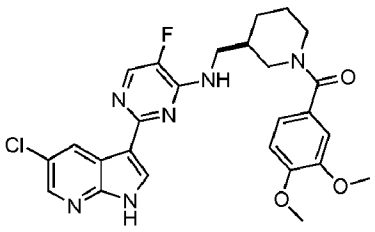
ЖХМС RT=2,8 (M+1) 509,3, (M-1) 507,5.

(*R*)-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(2,4-дифторфенил)метанон (152)

ЖХМС RT=2,8 (M+1) 501,3, (M-1) 499,4.



112



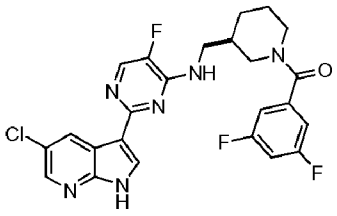
109

(*R*)-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(2-(метиламино)фенил)метанон (112)

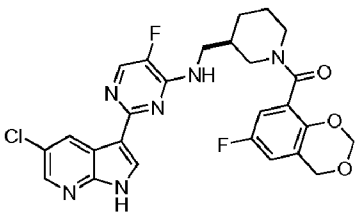
ЖХМС RT=3,0 (M+1) 494,3, (M-1) 492,5.

(*R*)-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(3,4-диметоксифенил)метанон (109)

ЖХМС RT=2,7 (M+1) 525,3, (M-1) 523,4.



86



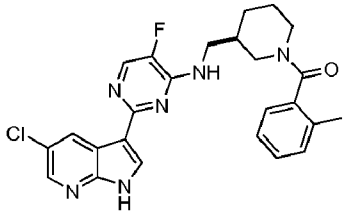
142

(*R*)-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(3,5-дифторфенил)метанон (86)

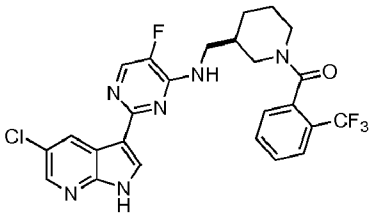
ЖХМС RT=2,8 (M+1) 501, (M-1) 499.

(*R*)-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(6-фтор-4H-бензо[d][1,3]диоксон-8-ил)метанон (142)

ЖХМС RT=2,8 (M+1) 541,5.



143



146

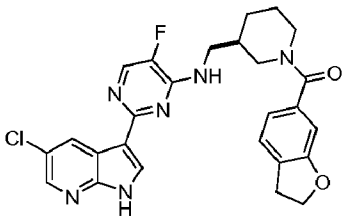
(*R*)-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(о-толил)метанон

(143)

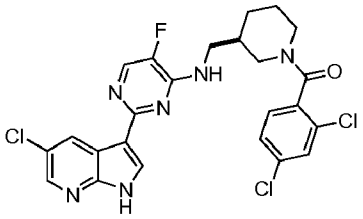
ЖХМС RT=2,9 (M+1) 479,4, (M-1) 477,6.

(*R*)-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(2-(трифторметил)фенил)метанон (146)

ЖХМС RT=3,0 (M+1) 533,3, (M-1) 531,5.



145



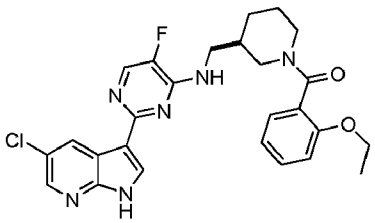
147

(*R*)-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(2,3-дигидробензофуран-6-ил)метанон (145)

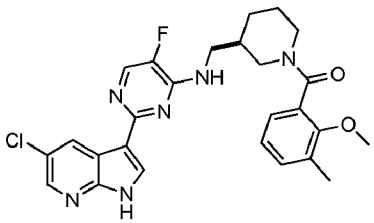
ЖХМС RT=2,9 (M+1) 507,3, (M-1) 505,5.

(*R*)-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(2,4-дихлорфенил)метанон (147)

ЖХМС RT=3,2 (M+1) 533,3, (M-1) 531,4.



158



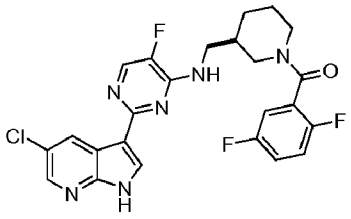
148

(*R*)-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(2-этоксифенил)метанон (158)

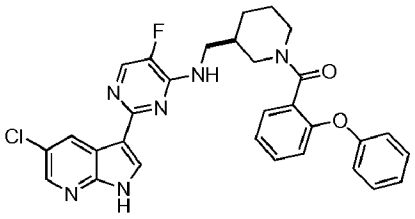
ЖХМС RT=3,0 (M+1) 509,4, (M-1) 507,5.

(*R*)-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(2-метокси-3-метилфенил)метанон (148)

ЖХМС RT=3,0 (M+1) 509,3, (M-1) 507,5.



151



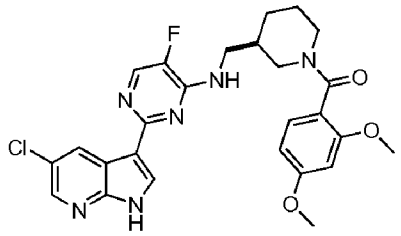
150

(*R*)-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(2,5-дифторфенил)метанон (151)

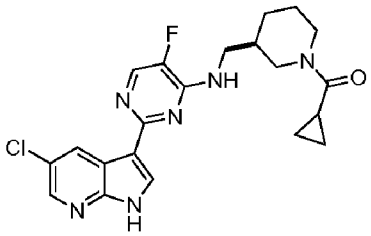
ЖХМС RT=2,9 (M+1) 501,2, (M-1) 499,5.

(*R*)-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(2-феноксифенил)метанон (150)

ЖХМС RT=3,2 (M+1) 557,3, (M-1) 555,6.



154



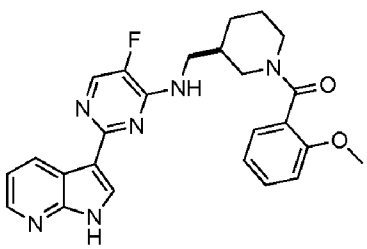
325

(*R*)-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(2,4-диметоксифенил)метанон (154)

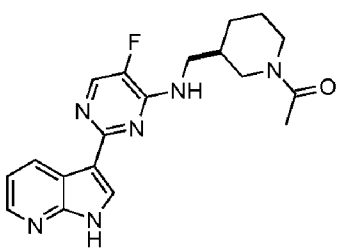
ЖХМС RT=2,3 (M+1) 525,3, (M-1) 523,2.

(*R*)-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(циклопропил)метанон (325)

ЖХМС RT=2,7 (M+1) 429,2.



272



268

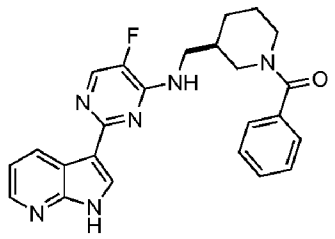
(*R*)-(3-((5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-

ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(2-метоксифенил)метанон (272)

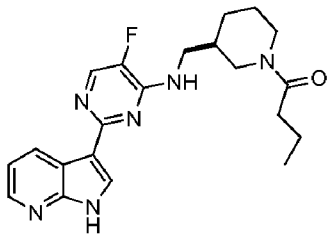
ЖХМС RT=2,5 (M+1) 461,3.

(*R*)-1-(3-((5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)этанон (268)

ЖХМС RT=2,1 (M+1) 369,3.



271



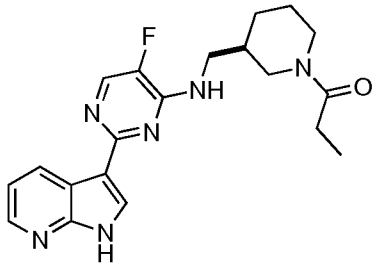
270

(*R*)-(3-((5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(фенил)метанон (271)

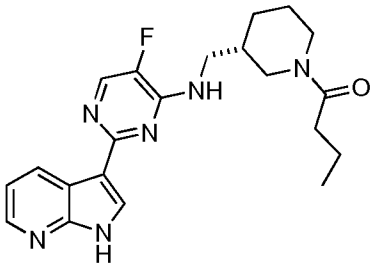
ЖХМС RT=2,5 (M+1) 431,4.

(*R*)-1-(3-((5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он (270)

ЖХМС RT=2,4 (M+1) 397,3.



269



225

(*R*)-(3-((5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(фенил)пропан-1-он (269)

ЖХМС RT=2,3 (M+1) 383,3.

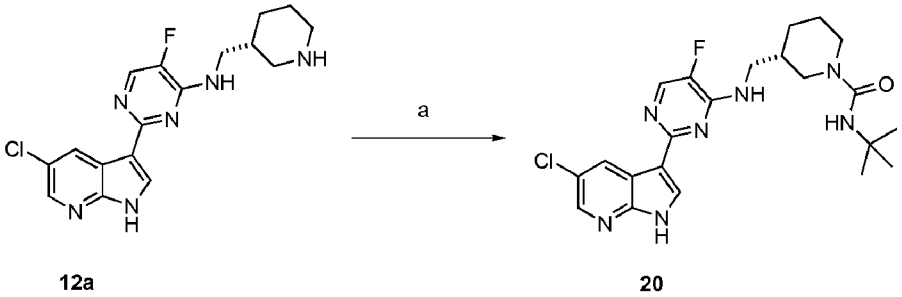
(*S*)-1-(3-((5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он (225)

ЖХМС RT=2,4 (M+1) 397,4.

Способом, аналогичным способу получения соединения **327**, были получены следующие соединения с противоположной абсолютной

стереохимией:

Общая схема 12A.



12a **20**

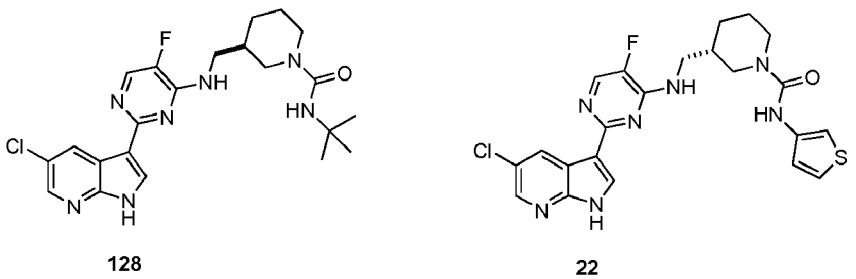
(a) *трет*-бутилизоцианат, пиридин, CH_2Cl_2

Получение (*S*)-*N*-трет-бутил-3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксамида (20)

К раствору (*R*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-(пиперидин-3-илметил)пиримидин-4-амина, **12a**, (0,013 г, 0,036 ммоль) в смеси пиридин/CH_2Cl_2 (1 мл смеси 1:1) добавляли *трет*-бутилизоцианат (0,005 мл, 0,046 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 40°C в течение 12 час. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% ТФУ-H_2O/ацетонитрил) с получением желаемого продукта, **20**.

ЖХМС RT=3,0 (M+1) 460,4, (M-1) 458,4.

Другие аналоги, которые могут быть получены тем же способом, каким получено соединение **20**:



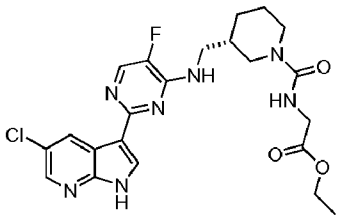
128 **22**

(*R*)-*N*-трет-бутил-3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксамид (128)

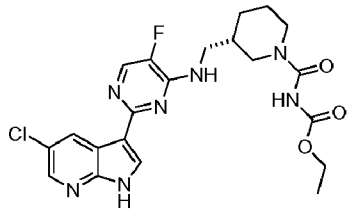
ЖХМС RT=3,0 (M+1) 460,4, (M-1) 458,4.

(*S*)-3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-*N*-(тиофен-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (22)

ЖХМС RT=2,9 (M+1) 486,3, (M-1) 484,6.



25



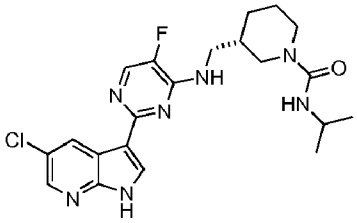
26

(*S*)-этил 2-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксамидо)этаноат (25)

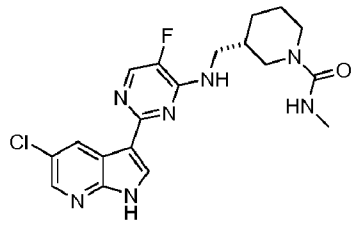
ЖХМС RT=2,6 (M+1) 490,3, (M-1) 488,4.

(*S*)-этил 3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбонилкарбамат (26)

ЖХМС RT=2,5 (M+1) 476,3, (M-1) 474,5.



27



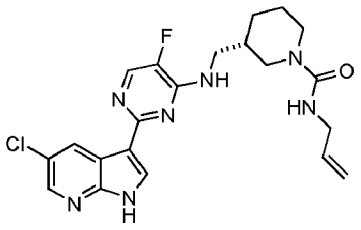
29

(*S*)-3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-*N*-изопропилпиперидин-1-карбоксамид (27)

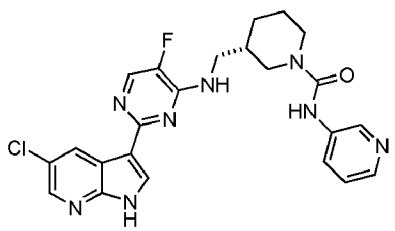
ЖХМС RT=2,7 (M+1) 446,4, (M-1) 444,5.

(*S*)-3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-*N*-метилпиперидин-1-карбоксамид (29)

ЖХМС RT=2,4 (M+1) 418,3, (M-1) 416,1.



39



40

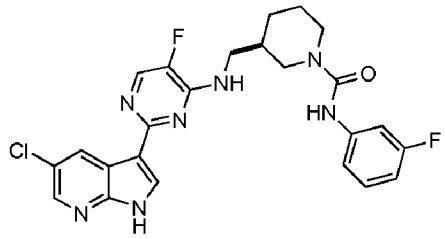
(*S*)-*N*-аллил-3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-

5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксамид (39)

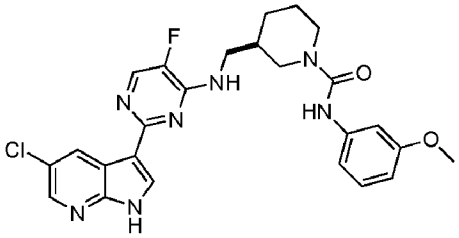
ЖХМС RT=2,6 (M+1) 444,4, (M-1) 442,4.

(*S*)-3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-*N*-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (40)

ЖХМС RT=2,5 (M+1) 481,3, (M-1) 479,4.



75



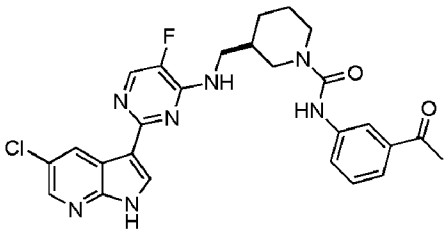
76

(*R*)-3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-*N*-(3-фторфенил)пиперидин-1-карбоксамид (75)

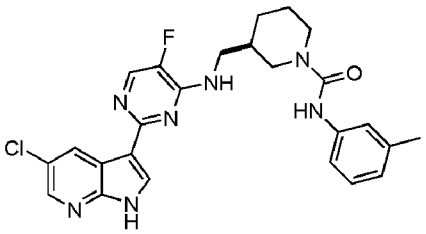
ЖХМС RT=3,0 (M+1) 498,3, (M-1) 496,5.

(*R*)-3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-*N*-(3-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксамид (76)

ЖХМС RT=2,9 (M+1) 510,3, (M-1) 508,5.



77



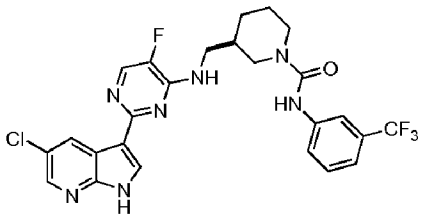
78

(*R*)-3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-*N*-(3-этаноилфенил)пиперидин-1-карбоксамид (77)

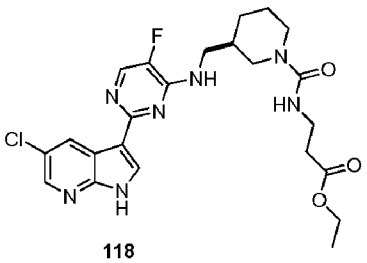
ЖХМС RT=2,8 (M+1) 522,3, (M-1) 520,4.

(*R*)-3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-*N*-м-толилпиперидин-1-карбоксамид (78)

ЖХМС RT=3,0 (M+1) 494,3, (M-1) 492,4.



79



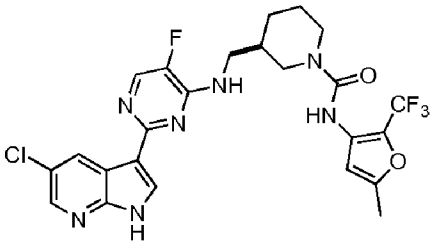
118

(*R*)-3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-*N*-(3-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-карбоксамид (79)

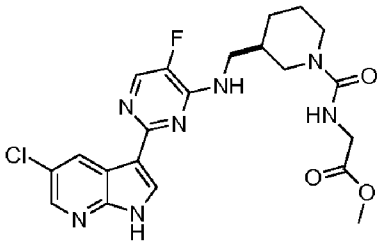
ЖХМС RT=3,3 (M+1) 548,3, (M-1) 546,4.

(*R*)-этил 3-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксамидо)пропаноат (118)

ЖХМС RT=2,6 (M+1) 504,2, (M-1) 502,5.



120



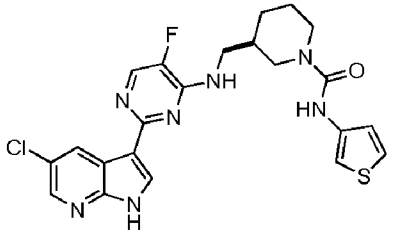
125

(*R*)-3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-*N*-(5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (120)

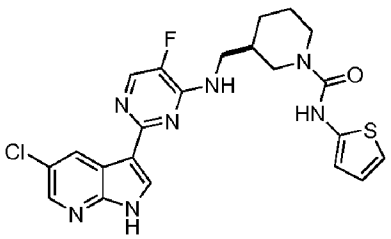
ЖХМС RT=3,2 (M+1) 552,4, (M-1) 550,5.

(*R*)-метил 2-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксамидо)этаноат (125)

ЖХМС RT=2,6 (M+1) 490,4, (M-1) 488,6.



117



129

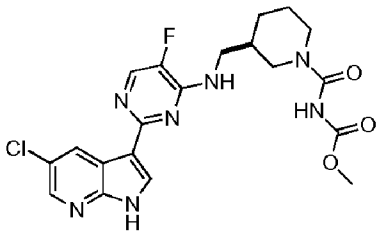
(*R*)-*N*-трет-бутил-3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-

ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксамид (117)

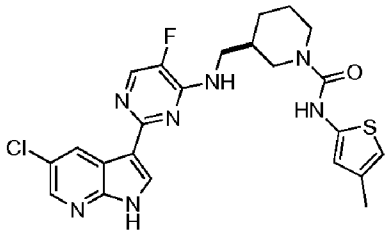
ЖХМС RT=2,8 (M+1) 486,3, (M-1) 484,5.

(*R*)-3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-*N*-(тиофен-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид (129)

ЖХМС RT=2,8 (M+1) 486,3, (M-1) 484,5.



131



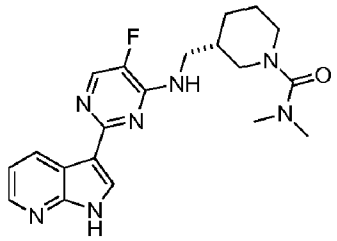
130

(*R*)-метил 3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбонилкарбамат (131)

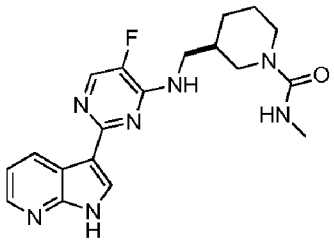
ЖХМС RT=1,6 (M+1) 462,7.

(*R*)-3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-*N*-(4-метилтиофен-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид (130)

ЖХМС RT=2,0 (M+1) 500,6.



228



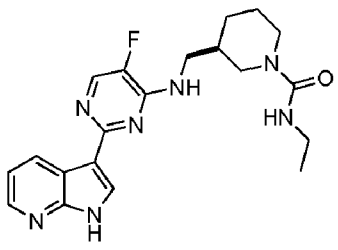
274

(*S*)-3-((5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)-*N*,*N*-диметилпиперидин-1-карбоксамид (228)

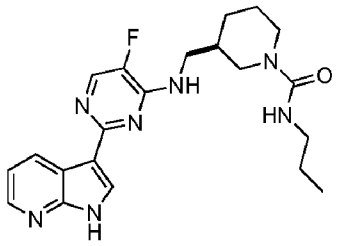
ЖХМС RT=2,3 (M+1) 398,3.

(*R*)-3-((5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)-*N*-метилпиперидин-1-карбоксамид (274)

ЖХМС RT=2,1 (M+1) 384,3.



275



276

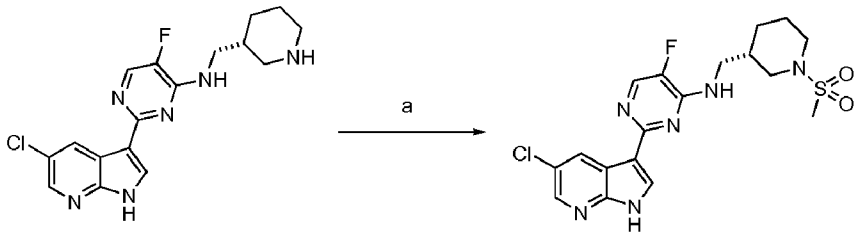
(*R*)-*N*-этил-3-((5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксамид (275)

ЖХМС RT=2,2 (M+1) 398,4.

(*R*)-3-((5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)-*N*-пропилпиперидин-1-карбоксамид (276)

ЖХМС RT=2,3 (M+1) 412,4.

Общая схема 12B



12a

36

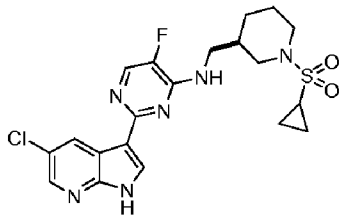
пропилизоцианат, $^{i}Pr_2NEt$, пиридин, CH_2Cl_2

(*S*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)метил)пиримидин-4-амин (36)

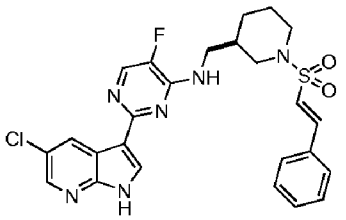
К раствору (*R*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-(пиперидин-3-илметил)пиримидин-4-амина, **12a**, (0,018 г, 0,050 ммоль) и пиридина (0,7 мл) в CH_2Cl_2 (0,7 мл) добавляли метансульфонилхлорид (0,004 мл, 0,050 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% ТФУ-H_2O/ацетонитрил) с получением желаемого продукта, **36**.

ЖХМС RT=2,7 (M+1) 439,3, (M-1) 437,3.

Другие аналоги, которые могут быть получены тем же способом, каким получено соединение **36**:



61



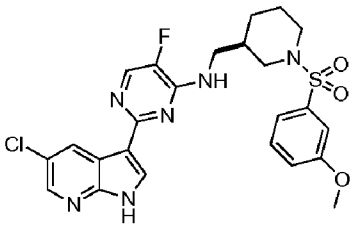
60

(*R*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-*N*-((1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-3-ил)метил)-5-фторпиримидин-4-амин (61)

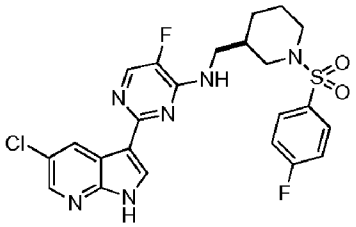
ЖХМС RT=2,8 (M+1) 465,3, (M-1) 463,3.

(*R,E*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1-(стирилсульфонил)пиперидин-3-ил)метил)пиримидин-4-амин (60)

ЖХМС RT=3,2 (M+1) 525,3.



62



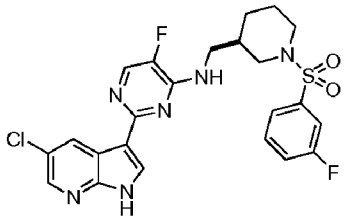
64

(*R*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1-(3-метоксифенилсульфонил)пиперидин-3-ил)метил)пиримидин-4-амин (62)

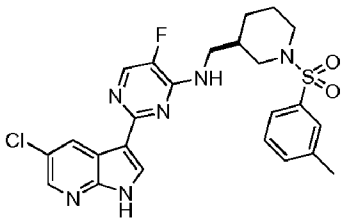
ЖХМС RT=3,1 (M+1) 531,3, (M-1) 529,4.

(*R*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1-(4-фторфенилсульфонил)пиперидин-3-ил)метил)пиримидин-4-амин (64)

ЖХМС RT=3,1 (M+1) 519,3, (M-1) 517,4



65



66

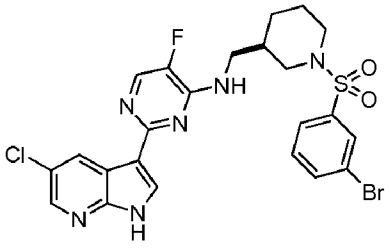
(*R*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1-(3-фторфенилсульфонил)пиперидин-3-ил)метил)пиримидин-4-амин

(65)

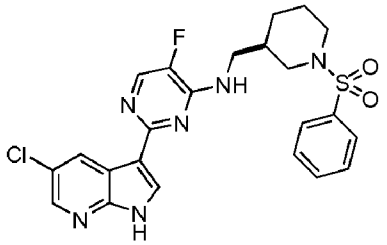
ЖХМС RT=3,1 (M+1) 519,2, (M-1) 517,4.

(*R*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1-(м-толилсульфонил)пиперидин-3-ил)метил)пиримидин-4-амин (66)

ЖХМС RT=3,2 (M+1) 515,3, (M-1) 513,4



67



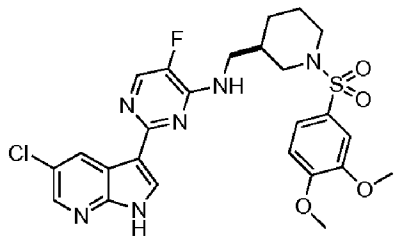
87

(*R*)-*N*-((1-(3-бромфенилсульфонил)пиперидин-3-ил)метил)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (67)

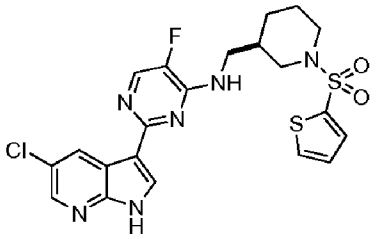
ЖХМС RT=3,3 (M+1) 579,2, (M-1) 577,2.

(*R*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1-(фенилсульфонил)пиперидин-3-ил)метил)пиримидин-4-амин (87)

ЖХМС RT=2,1 (M+1) 501,3.



88



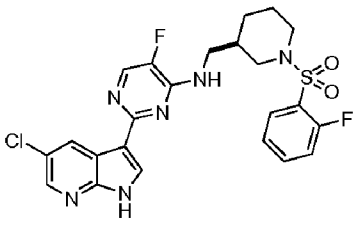
89

(*R*)-*N*-((1-(3-бромфенилсульфонил)пиперидин-3-ил)метил)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (88)

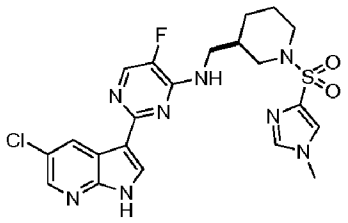
ЖХМС RT=2,0 (M+1) 561,3.

(*R*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1-(фенилсульфонил)пиперидин-3-ил)метил)пиримидин-4-амин (89)

ЖХМС RT=2,1 (M+1) 507,2.



90



91

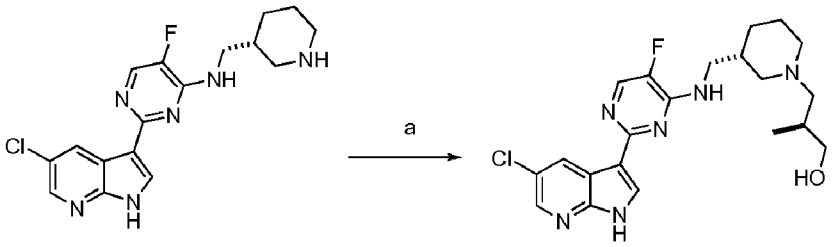
(*R*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1-(2-фторфенилсульфонил)пиперидин-3-ил)метил)пиримидин-4-амин (90)

ЖХМС RT=2,1 (M+1) 519,2.

(*R*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1-(1-метил-1*H*-имидазол-4-илсульфонил)пиперидин-3-ил)метил)пиримидин-4-амин (91)

ЖХМС RT=1,8 (M+1) 505,3.

Общая схема 12C



12a 135

(a) (*R*)-3-бром-2-метилпропан-1-ол, $^{i}Pr_2NEt$, ТГФ

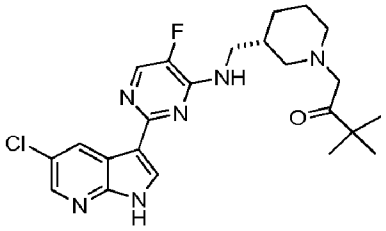
Получение (*S*)-3-((*S*)-3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-ола (135)

К раствору (*R*)-3-бром-2-метилпропан-1-ола (0,006 мл, 0,055 ммоль) и (*R*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-(пиперидин-3-илметил)пиримидин-4-амина, **12a**, (0,020 г, 0,055 ммоль) в CH_3CN (2 мл) добавляли K_2CO_3 (0,023 г, 0,165 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре 80°C в течение 24 час. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% ТФУ-H_2O/ацетонитрил) с получением желаемого продукта, **135.**

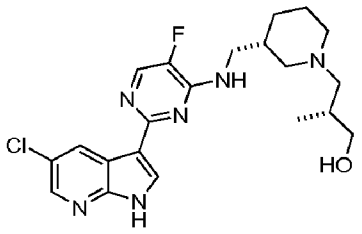
ЖХМС RT=2,5 (M+1) 433,4, (M-1) 431,6.

Другие аналоги, которые могут быть получены тем же

способом, каким получено соединение **135:**



140



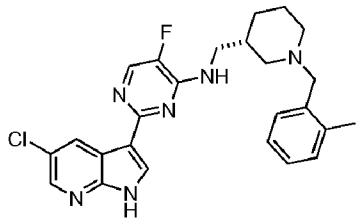
141

(*S*)-1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-3,3-диметилбутан-2-он (140)

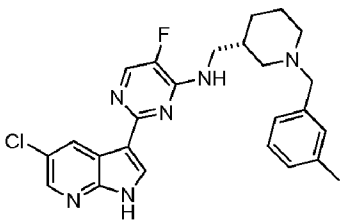
ЖХМС RT=2,9 (M+1) 459,3, (M-1) 457,5.

(*R*)-3-((*S*)-3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-ол (141)

ЖХМС RT=1,4 (M+1) 433,5.



139



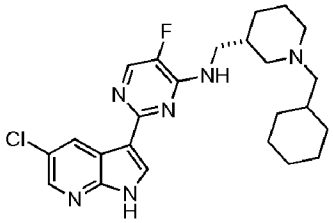
137

(*S*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1-(2-метилбензил)пиперидин-3-ил)метил)пиримидин-4-амин (139)

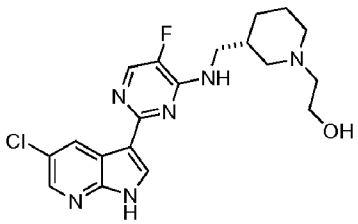
ЖХМС RT=3,2 (M+1) 465,3, (M-1) 463,4.

(*S*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1-(3-метилбензил)пиперидин-3-ил)метил)пиримидин-4-амин (137)

ЖХМС RT=3,1 (M+1) 465,4, (M-1) 463,6.



134



133

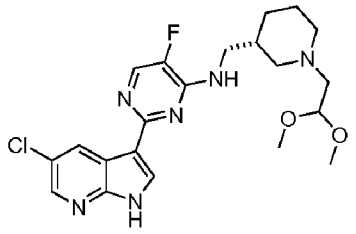
(*S*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-*N*-((1-

(циклогексилметил)пиперидин-3-ил)метил)-5-фторпиримидин-4-амин (134)

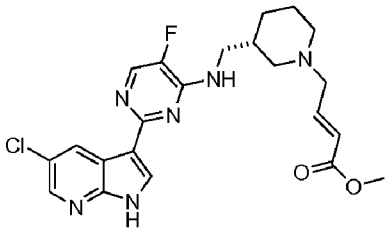
ЖХМС RT=3,1 (M+1) 457,3, (M-1) 455,5.

(*S*)-2-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)этанол (133)

ЖХМС RT=2,3 (M+1) 405,3, (M-1) 403,6.



132



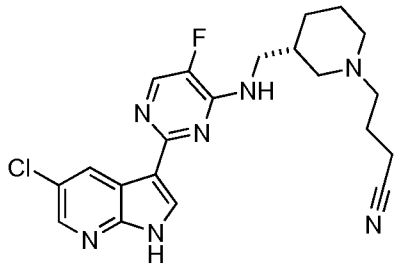
138

(*S*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-*N*-((1-(2,2-диметоксиэтил)пиперидин-3-ил)метил)-5-фторпиримидин-4-амин (132)

ЖХМС RT=2,2 (M+1) 449,7.

(*S*,*E*)-метил 4-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)бут-2-еноат (138)

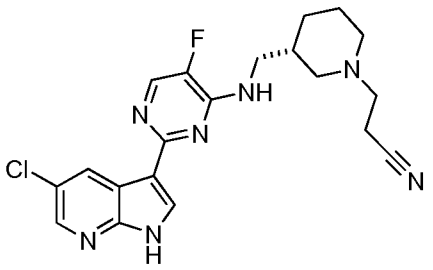
ЖХМС RT=2,8 (M+1) 459,3, (M-1) 457,7.



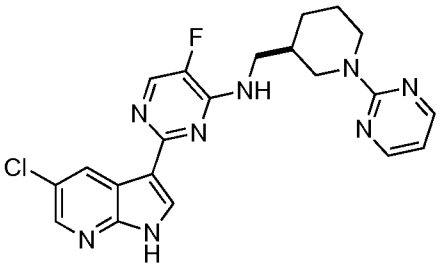
666

(*S*)-4-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)бутаннитрил (666)

ЖХМС RT=2,6 (M+1) 428,3, (M-1) 426,5.



667



124

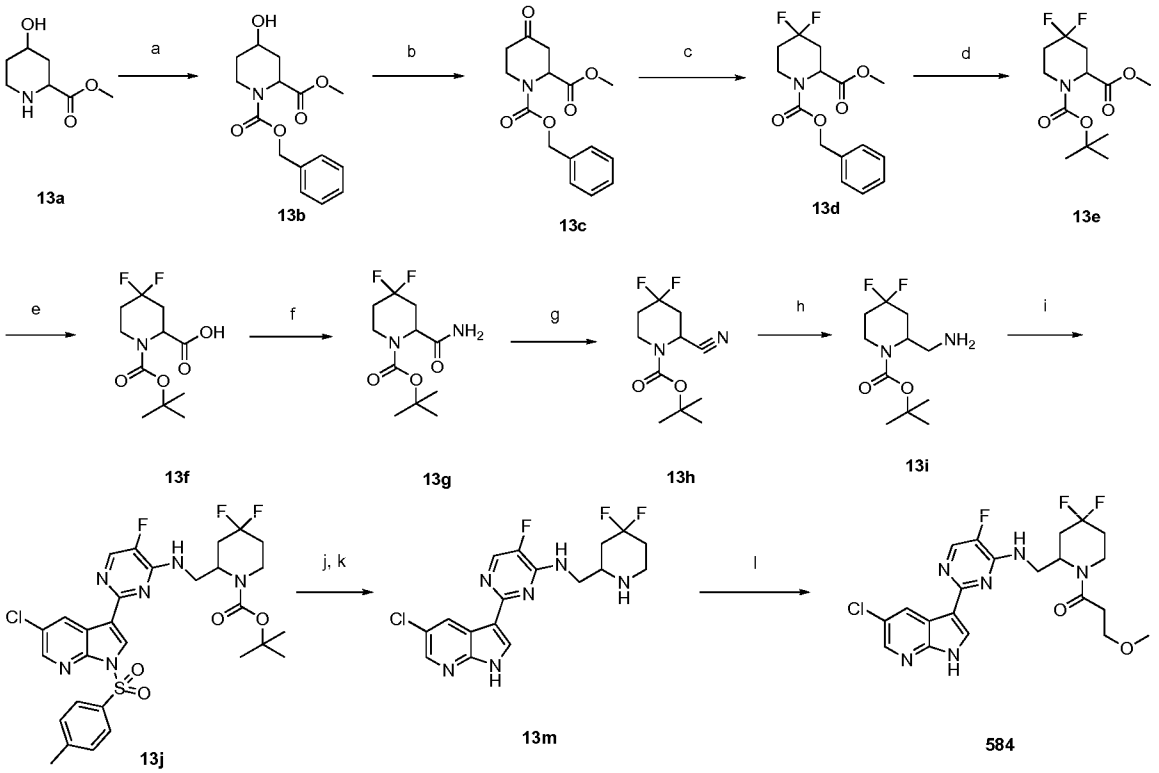
(*S*)-3-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)пропаннитрил (667)

ЖХМС RT=1,4 (M+1) 414,5.

(*R*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиримидин-4-амин (124)

ЖХМС RT=3,1 (M+1) 439,3 (M-H) 437,4.

Общая схема 13



(a) Бензил хлорформиат, триэтиламин, CH_2Cl_2; (b) диметилсульфоксид, оксалил хлорид, триэтиламин, CH_2Cl_2; (c) DAST, ТГФ; (d) 10% Pd/C, MeOH, H_2, ди-*трет*-бутилдикарбонат (e) LiOH, ТГФ/MeOH/вода; (f) пиридин, ди-*трет*-бутилдикарбонат, NH_4HCO_3, 1,4-диоксан; (g) триэтиламин, TFAA, CH_2Cl_2; (h) Ni Ренея, MeOH, H_2; **(I)** 5-хлор-3-(5-фтор-4-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил)-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-

b]пиридин, $^{i}Pr_2NEt$, ТГФ, микроволновое излучение, 130°C 15 мин; (j) NaOMe, MeOH (k) изопропональ/HCl, 45°C; (l) 3-метоксипропаноилхлорид, $^{i}Pr_2NEt$, CH_2Cl_2, ДМФ.

Получение 1-бензил-2-метил-4-гидроксипиперидин-1,2-дикарбоксилата (13b)

В холодный (5°C) раствор метил 4-гидроксипиперидин-2-карбоксилата, **13a**, (5,17 г, 32,48 ммоль) и триэтиламина (6,00 мл, 43,05 ммоль) в CH_2Cl_2 (135 мл) добавляли по каплям бензилхлорформиат (6,20 мл, 43,43 ммоль) в течение 10 мин. Полученный раствор перемешивали при температуре 5°C в течение 1 часа и затем давали нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водой и слои разделяли. Водный слой повторно экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 и объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали досуха. Сырой продукт пропускали через слой силикагеля, элюируя смесью 30-80% EtOAc/гексаны с получением желаемого продукта, **13b.**

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,36-7,33 (м, 5H), 5,17 (с, 2H), 4,89-4,78 (м, 1H), 4,18-4,09 (м, 1H), 3,96 (с, 1H), 3,76-3,70 (м, 3H), 3,53-3,41 (м, 2H), 2,44 (с, 1H), 1,96-1,91 (м, 1H) и 1,71 (с, 2H) м.д.

Получение 1-бензил-2-метил-4-оксопиперидин-1,2-дикарбоксилата (13c)

В 500-мл колбу, высушенную на огне, в атмосфере N_2 добавляли CH_2Cl_2 (65 мл), затем оксалилхлорид (5,2 мл, 59,6 ммоль). После охлаждения реакционной смеси до температуры -78°C, добавляли диметилсульфоксид (8,4 мл, 118,4 ммоль), затем 1-бензил 2-метил 4-гидроксипиперидин-1,2-дикарбоксилат, **13b**, (8,6 г, 29,2 ммоль) в CH_2Cl_2 (65 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре -78°C в течение 45 мин. В смесь добавляли триэтиламин (24,4 мл, 175,1 ммоль) и смеси давали нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 и 1н HCl. Слои разделяли и водную фазу повторно экстрагировали с помощью CH_2Cl_2. Объединенные органические фазы промывали водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали досуха. Сырой продукт очищали путем

хроматографии на силикагеле (30-50% EtOAc/гексаны), получая желаемый продукт, **13c.**

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,37 (с, 5H), 5,24-5,18 (м, 3H), 5,02 (с, 1H), 4,12 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 3,74-3,65 (м, 3H), 2,79 (д, J=7,0 Гц, 2H) и 2,53 (с, 2H) м.д.

Получение 1-бензил 2-метил 4,4-дифторпиперидин-1,2-дикарбоксилата (13d)

В холодный (0°C) раствор 1-бензил 2-метил 4-оксопиперидин-1,2-дикарбоксилата, **13c**, (7,4 г, 25,4 ммоль) в ТГФ (75 мл) добавляли трифторид(диэтиламино)серы (25,0 мл, 189,2 ммоль). После выдерживания в течение 2 часов при температуре 0°C реакционную смесь гасили путем осторожного добавления воды. Смесь разбавляли EtOAc и водой. Добавляли твердый $NaHCO_3$ для установления pH нейтральным. Слои разделяли и органическую фазу промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали досуха. Сырой продукт пропускали через слой из силикагеля, элюируя смесью 15-20% EtOAc/гексаны с получением желаемого продукта, **13d.**

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,37-7,31 (м, 5H), 5,30-5,06 (м, 3H), 4,45-4,22 (м, 1H), 3,76-3,52 (м, 3H), 3,45 (д, J=9,0 Гц, 1H), 2,76 (с, 1H) и 2,23-1,93 (м, 3H) м.д.

Получение 1-*трет*-бутил 2-метил 4,4-дифторпиперидин-1,2-дикарбоксилата (13e)

В сосуд Парра (1 л) помещали 10% палладий-на-углероде (0,57 г) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (4,47 г, 20,49 ммоль). Добавляли раствор 1-бензил 2-метил-4,4-дифторпиперидин-1,2-дикарбоксилата, **13d**, (4,28 г, 13,66 ммоль) в метаноле (150 мл) и впускали водород посредством шейкера Парра (46 фунтов на кв. дюйм). Реакционную смесь встряхивали в течение выходных при комнатной температуре. Смесь фильтровали через целит и тщательно промывали CH_2Cl_2. Фильтрат концентрировали досуха и опять растворяли в смеси 10% EtOAc/гексаны. Сырой продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (10-20% EtOAc/гексаны) с получением 5,1 г смеси желаемого продукта, **13e**, плюс приблизительно 840 мг примесного продукта. Полученную сырую смесь использовали напрямую на следующей стадии без

дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 5,08 (с, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,12 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 3,76 (с, H), 3,74 (с, 3H), 3,34 (с, 1H), 3,29 (т, J=7,2 Гц, 1H), 2,77 (с, 1H), 2,04 (м, 1H) и 1,53 (с, 9H) м.д.

Получение 1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4,4-дифторпиперидин-2-карбоновОЙ кислоты (13f)

К раствору 1-*трет*-бутил 2-метил 4,4-дифторпиперидин-1,2-дикарбоксилата, **13e**, (4,6 г, 16,5 ммоль) в ТГФ (18 мл), метаноле (18 мл) и H_2O (9 мл) добавляли гидроксид лития (3,45 г, 82,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Все летучие продукты удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли небольшим количеством воды и эфира. Слои разделяли и органическую фазу отбрасывали. Водную фазу подкисляли до pH 3 путем добавления насыщенного водного раствора $KHSO_4$. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали досуха. Полученный продукт использовали без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 5,14 (с, 1H), 4,93 (с, 1H), 4,12 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 3,28 (д, J=6,3 Гц, 1H), 2,75 (д, J=8,7 Гц, 1H), 2,06 (д, J=8,5 Гц, 1H), 1,99-1,81 (м, 1H) и 1,47 (с, 9H) м.д.

Получение *трет*-бутил 2-карбамоил-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилата (13g)

К раствору 1-*трет*-бутоксикарбонил-4,4-дифтор-пиперидин-2-карбоновой кислоты, **13f**, (1,67 г, 6,30 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) добавляли пиридин (0,35 мл, 4,33 ммоль), затем ди-*трет*-бутилдикарбонат (1,78 г, 8,17 ммоль) и бикарбонат аммония (0,63 г, 7,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток обрабатывали EtOAc. Органическую фазу промывали водой, насыщенным водным раствором $KHSO_4$, насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали досуха. Сырой остаток использовали без дополнительной очистки.

Получение *трет*-бутил 2-циано-4,4-дифторпиперидин-1-

карбоксилата (13h)

К раствору *трет*-бутил 2-карбамоил-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилата, **13g**, (1,72 г, 6,51 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) добавляли *N,N*-триэтиламин (2,03 мл, 14,61 ммоль), затем по каплям добавляли (2,2,2-трифторацетил)-2,2,2-трифторацетат (1,02 мл, 7,32 ммоль). Спустя 15 минут смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и слои разделяли. Органическую фазу промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали досуха. Сырой остаток пропускали через слой из силикагеля и элюировали смесью 10-30% EtOAc/гексаны с получением желаемого продукта, **13h.**

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 5,43 (с, 1H), 4,19 (с, 1H), 3,25 (с, 1H), 2,36 (м, 1H), 2,23-2,12 (м, 1H), 1,83 (с, 1H), 1,70 (с, 1H) и 1,53-1,46 (м, 9H) м.д.

Получение *трет*-бутил 2-(аминометил)-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилата (13i)

Никель Ренея (0,36 мл, 5,40 ммоль) промывали MeOH (2×) и помещали в шейкер Парра. Добавляли раствор *трет*-бутил 2-циано-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилата, **13h**, (1,33 г, 5,40 ммоль) в метаноле (50 мл). Реакционную смесь гидрировали в течение ночи в аппарате Парра (46 фунтов на кв. дюйм). Смесь фильтровали через целит и тщательно промывали CH_2Cl_2. Все летучие продукты удаляли при пониженном давлении и сырой материал использовали без дополнительной очистки.

Получение *трет*-бутил 2-((2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилата (13j)

К раствору *трет*-бутил 2-(аминометил)-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилата, **13i**, (0,10 г, 0,41 ммоль) и 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридина (0,18 г, 0,38 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли ^{i}Pr$_2$NEt (0,20 мл, 1,15 ммоль). Реакционную смесь нагревали воздействием микроволнового излучения при 130°C в течение 15 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и летучие продукты удаляли при пониженном давлении. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны)

с получением желаемого продукта, **13j**.

ЖХМС (М-1) 649,52.

Получение *трет*-бутил 2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилата (13k)

К раствору *трет*-бутил 2-[[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]метил]-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилата, **13j**, (0,23 г, 0,35 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли метанолат натрия (4 мл 25% масс/об., 18,51 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 15 минут. Все летучие продукты удаляли при пониженном давлении и остаток гасили водой. Добавляли EtOAc и слои разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали досуха. Сырой остаток был достаточно чистым для использования без дополнительной очистки.

ЖХМС (М+1) 497,44, (М-1) 495,52.

Получение 2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-*N*-((4,4-дифторпиперидин-2-ил)метил)-5-фторпиримидин-4-амина (13m)

К раствору *трет*-бутил 2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилата, **13k**, (0,09 г, 0,18 ммоль) в 2-пропаноле (2 мл) добавляли гидрохлоридпропан-2-ола (2 мл 6 М, 12,00 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 17 часов добавляли дополнительно 1 мл IPA/HCl и реакционную смесь нагревали при температуре 45°C в течение 1 часа. Все летучие продукты удаляли при пониженном давлении и остаток использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (М+1) 397,40, (М-1) 395,44.

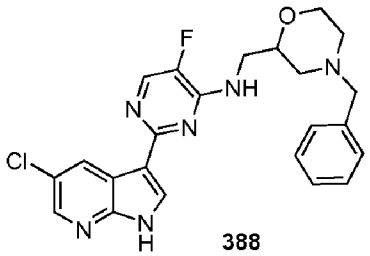
Получение 1-(2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3-метоксипропан-1-она (584)

К раствору 2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-*N*-[(4,4-дифтор-2-пиперидил)метил]-5-фторпиримидин-4-амина, **13k**, (0,086 г, 0,198 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл), ДМФ (0,5 мл) и $^iPr_2NEt$

(0,10 мл, 0,57 ммоль) добавляли 3-метоксипропаноилхлорид (2,43 г, 0,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Все летучие продукты удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, что давало смесь, обогащенную желаемым продуктом, **13**, которую повторно очищали посредством препаративной ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,45 (м, 1H), 8,71 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,31 (м, 2H), 8,01 (м, 1H), 5,33 (с, 1H), 4,62-4,43 (м, 2H), 4,39-3,72 (м, 5H), 3,68 (с, 2H), 3,43-3,40 (м, 1H), 3,15 (с, 1H), 3,07 (с, 1H), 2,33 (с, 2H) и 2,08 (с, 2H) м.д.: ЖХМС (М+1) 483,44, (М-1) 481,52.

Другие аналоги, которые могут быть получены тем же способом. что и соединение **584**, описаны ниже:

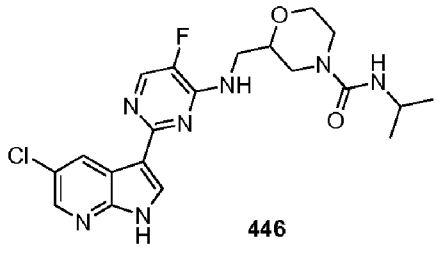


388

***N*-((4-бензилморфолин-2-ил)метил)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (388)**

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,14-9,09 (м, 1H), 8,81-8,71 (м, 1H), 8,29 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,07 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,34 (с, 5H), 5,58-5,41 (м, 1H), 3,92-3,43 (м, 4H), 2,83-2,72 (м, 2H), 2,38-2,28 (м, 2H) и 1,62 (м, 2H) м.д.

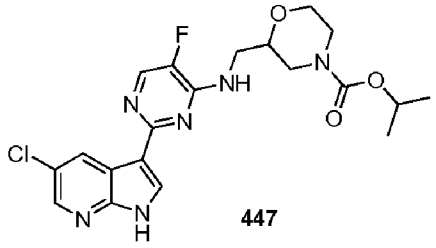
ЖХМС RT=1,8 (М+1) 453,4.



446

2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-*N*-изопропилморфолин-4-карбоксамид (446)

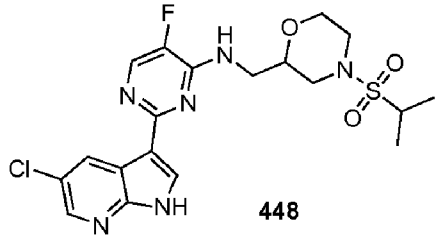
ЖХМС RT=1,7 (M+1) 448,4



447

Изопропил 2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)морфолин-4-карбоксилат (447)

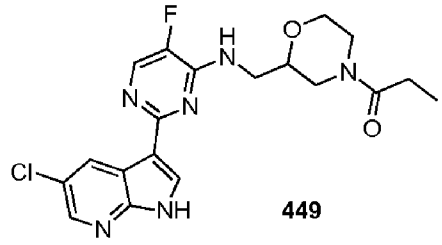
ЖХМС RT=2,0 (M+1) 449,3



448

2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((4-(изопропилсульфонил)морфолин-2-ил)метил)пиримидин-4-амин (448)

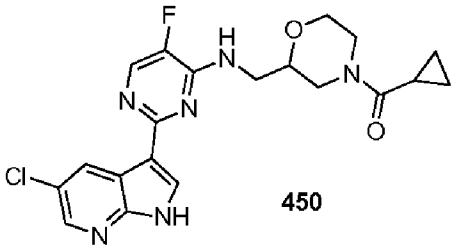
ЖХМС RT=1,9 (M+1) 469,3



449

1-(2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)морфолино)пропан-1-он (449)

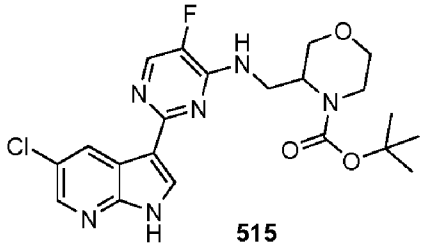
ЖХМС RT=1,7 (M+1) 419,4



450

(2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)морфолино)(циклопропил)метанон (450)

ЖХМС RT=1,7 (M+1) 431,4

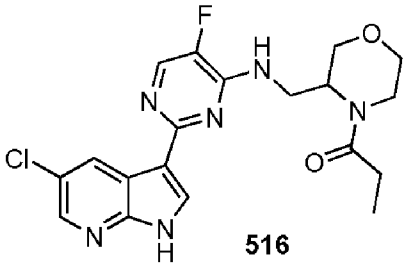


515

***трет*-Бутил 3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)морфолин-4-карбоксилат (515)**

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 10,38 (с, 1H), 8,81 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,49 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,08 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,11 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,44 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,02-3,62 (м, 6H), 3,55 (дд, J=2,4, 12,1 Гц, 1H), 3,35-3,27 (м, 1H) и 1,40-1,22 (м, 9H) м.д.

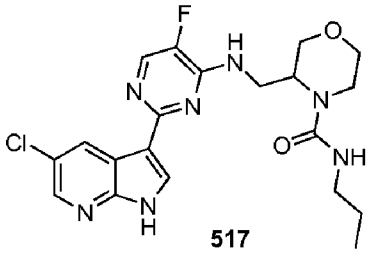
ЖХМС RT=2,5 (M+1) 463,5.



516

1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)морфолино)пропан-1-он (516)

ЖХМС RT=1,9 (M+1) 419,4



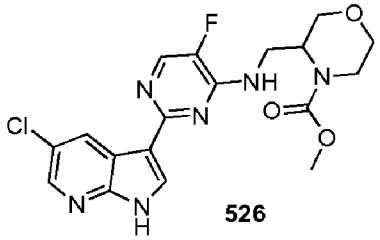
517

3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-*N*-пропилморфолин-4-карбоксамид (517)

^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,54 (с, 1H), 8,76 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,32 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,26 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,28 (с, 1H), 3,93-3,74 (м, 3H), 3,51-3,47 (м, 2H), 3,39-3,20 (м, 2H), 2,95

(дд, J=6,2, 13,1 Гц, 3H), 1,35-1,25 (м, 2H) и 0,76 (т, J=7,3 Гц, 3H) м.д.

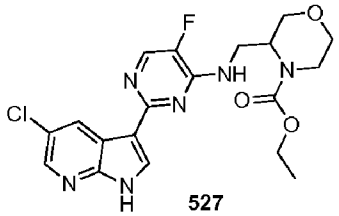
ЖХМС RT=2,3 (M+1) 448,54.



526

Метил 3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)морфолин-4-карбоксилат (526)

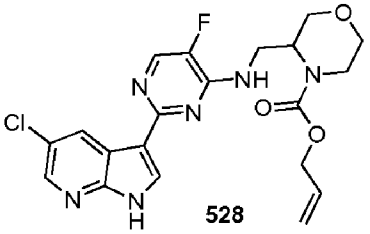
ЖХМС RT=2,4 (M+1) 421,0.



527

Этил 3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)морфолин-4-карбоксилат (527)

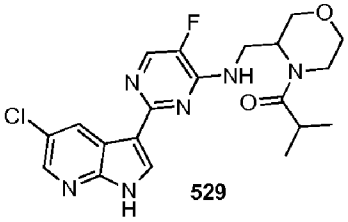
ЖХМС RT=2,5 (M+1) 435,1.



528

Аллил 3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)морфолин-4-карбоксилат (528)

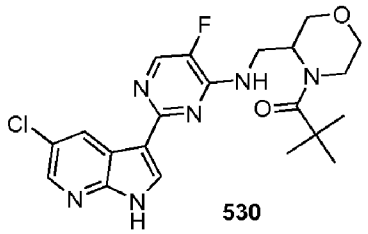
ЖХМС RT=2,6 (M+1) 447,1.



529

1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)морфолино)-2-метилпропан-1-он (529)

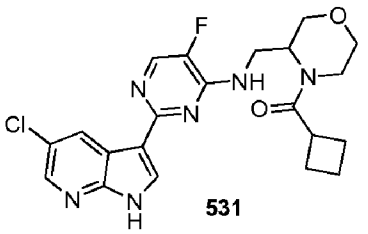
ЖХМС RT= 2,5 (M+1) 433,1.



530

1-(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)морфолино)-2,2-диметилпропан-1-он (530)

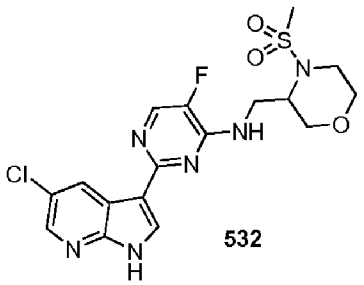
ЖХМС RT=1,9 (M+1) 447,1.



531

(3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)морфолино)(циклобутил)метанон (531)

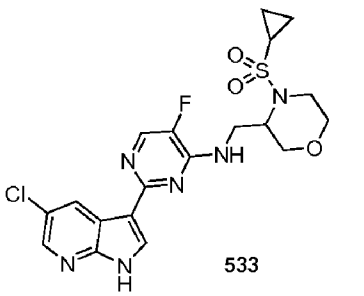
ЖХМС RT=2,6 (M+1) 445,1.



532

2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((4-(метилсульфонил)морфолин-3-ил)метил)пиримидин-4-амин (532)

ЖХМС RT=2,4 (M+1) 441,0.

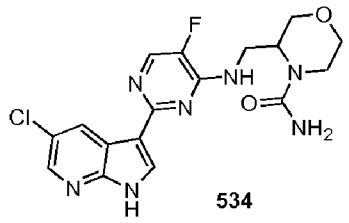


533

2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-*N*-((4-

(циклопропилсульфонил)морфолин-3-ил)метил)-5-фторпиримидин-4-амин (533)

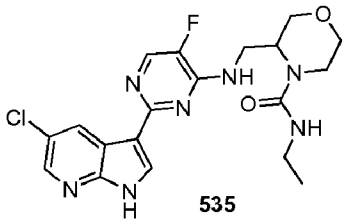
ЖХМС RT=2,4 (M+1) 467,0.



534

3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)морфолин-4-карбоксамид (534)

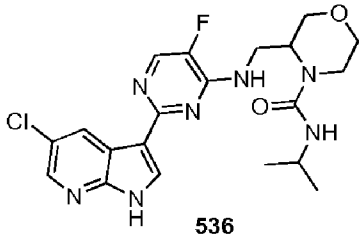
ЖХМС RT=2,0 (M+1) 406,0.



535

3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-*N*-этилморфолин-4-карбоксамид (535)

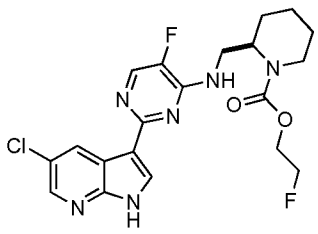
ЖХМС RT=2,2 (M+1) 434,1.



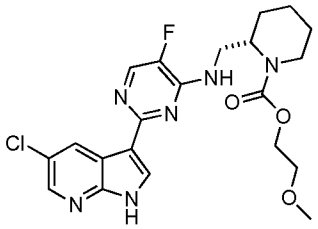
536

3-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-*N*-изопропилморфолин-4-карбоксамид (536)

ЖХМС RT=2,3 (M+1) 448,1.



180



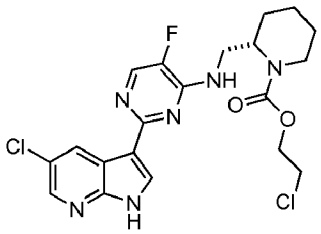
161

(*R*)-2-фторэтил 2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (180)

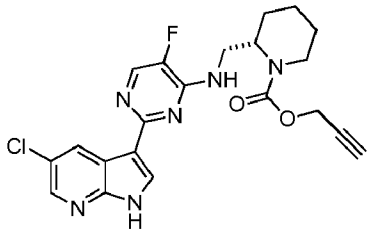
ЖХМС RT=2,1 (M+1) 451,4.

(*S*)-2-метоксиэтил 2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (161)

ЖХМС RT=2,8 (M+1) 463,4.



163



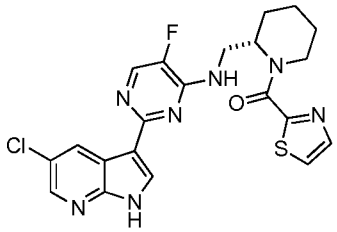
164

(*S*)-2-хлорэтил 2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (163)

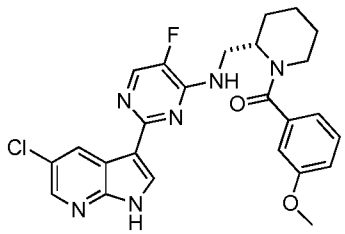
ЖХМС RT=3,1 (M+1) 467,4.

(*S*)-проп-2-инил 2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (164)

ЖХМС RT=3,0 (M+1) 443,5.



165



174

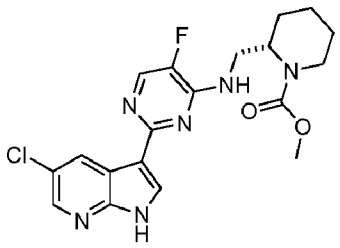
(*S*)-(2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(тиазол-2-

ил)метанон (165)

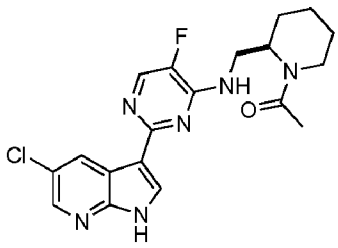
ЖХМС RT=2,8 (M+1) 472,5.

(*S*)-(2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(3-метоксифенил)метанон (174)

ЖХМС RT=2,8 (M+1) 495,6.



166



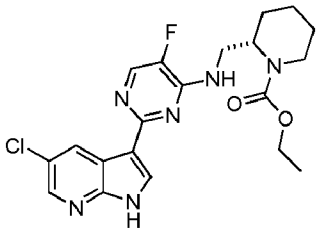
179

(*S*)-метил 2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (166)

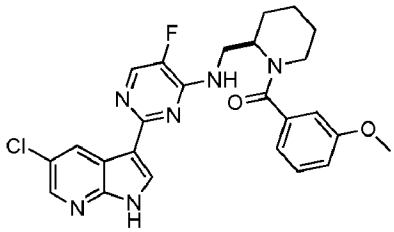
ЖХМС RT=2,9 (M+1) 419,5.

(*R*)-1-(2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)этанон (179)

ЖХМС RT=2,5 (M+1) 403,4.



171



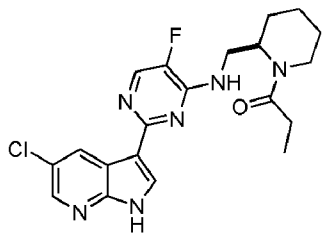
184

(*S*)-этил 2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (171)

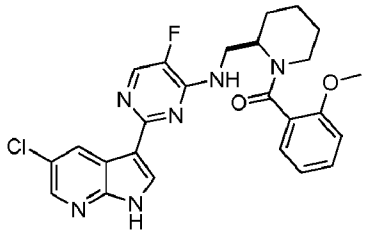
ЖХМС RT=3,0 (M+1) 433,3.

(*R*)-(2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(3-метоксифенил)метанон (184)

ЖХМС RT=2,7 (M+1) 495,5.



208



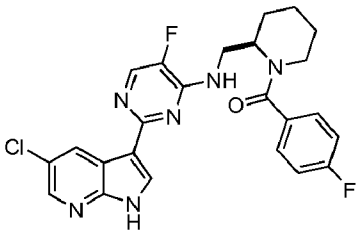
190

(*R*)-1-(2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он (208)

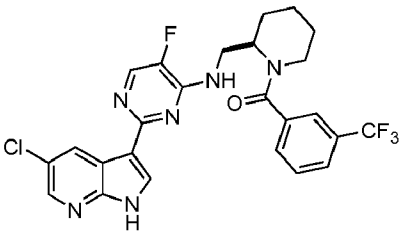
ЖХМС RT=1,9 (M+1) 417,2.

(*R*)-(2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(2-метоксифенил)метанон (190)

ЖХМС RT=2,9 (M+1) 495,4.



209



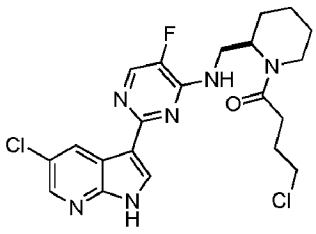
210

(*R*)-(2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(4-фторфенил)метанон (209)

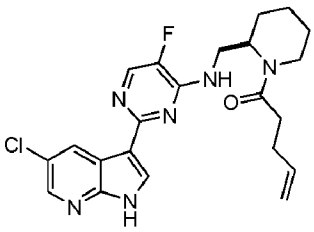
ЖХМС RT=2,0 (M+1) 483,1.

(*R*)-(2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(3-(трифторметил)фенил)метанон (210)

ЖХМС RT=2,2 (M+1) 533,1.



278



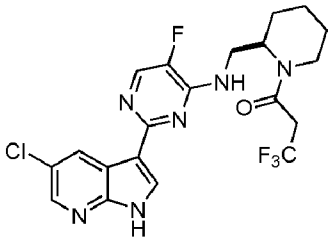
279

(*R*)-4-хлор-1-(2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он (278)

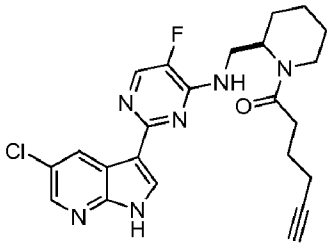
ЖХМС RT=2,4 (M+1) 465,1.

(*R*)-1-(2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)пент-4-ен-1-он (279)

ЖХМС RT=2,1 (M+1) 443,2.



280



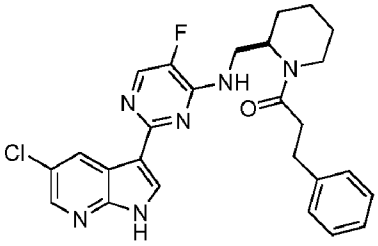
281

(*R*)-1-(2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-он (280)

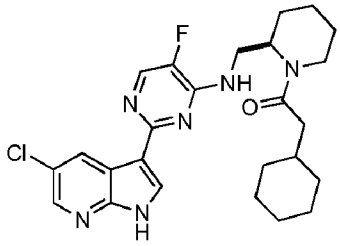
ЖХМС RT=2,1 (M+1) 471,2.

(*R*)-1-(2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)гекс-5-ин-1-он (281)

ЖХМС (M+1) 454,2.



293



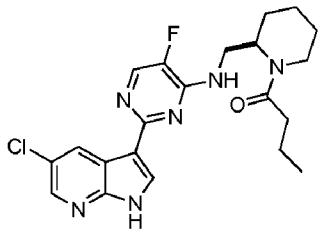
294

(*R*)-1-(2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-3-фенилпропан-1-он (293)

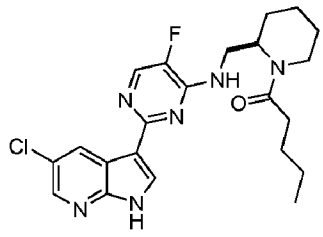
ЖХМС RT=3,1 (M+1) 493,2.

(*R*)-1-(2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-2-циклогексилэтанон (294)

ЖХМС RT=3,3 (M+1) 485,2.



295



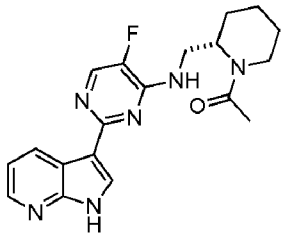
326

(*R*)-1-(2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он (295)

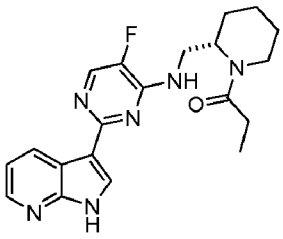
ЖХМС RT=2,9 (M+1) 431,2.

(*R*)-1-(2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)пентан-1-он (326)

ЖХМС RT=3,0 (M+1) 445,2.



256



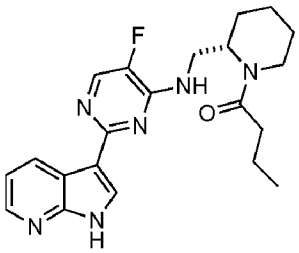
257

(*S*)-1-(2-((5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)этанон (256)

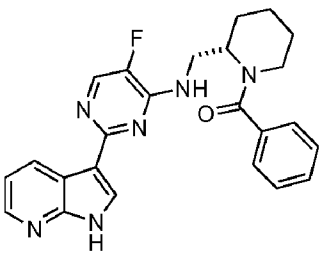
ЖХМС RT=2,2 (M+1) 369,3.

(*S*)-1-(2-((5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он (257)

ЖХМС RT=2,3 (M+1) 383,3.



258



259

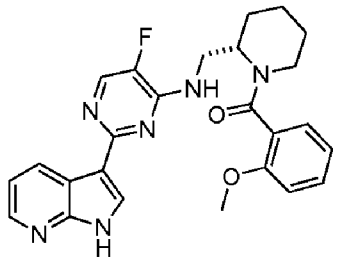
(*S*)-1-(2-((5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он (258)

ЖХМС RT=2,5 (M+1) 397,3.

(*S*)-(2-((5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(фенил)метанон

(259)

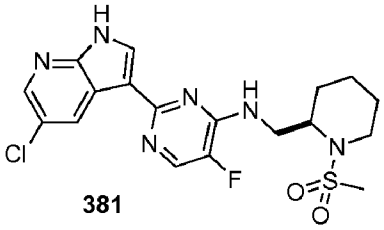
ЖХМС RT=2,4 (M+1) 431,3.



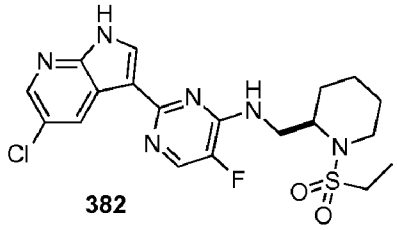
260

(*S*)-(2-((5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(2-метоксифенил)метанон (260)

ЖХМС RT=2,4 (M+1) 461,3.



381



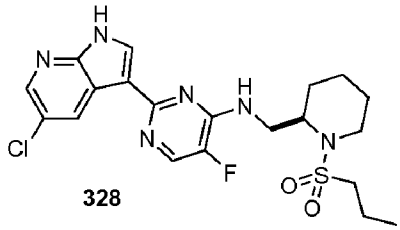
382

(*R*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1-(метилсульфонил)-пиперидин-2-ил)метил)пиримидин-4-амин (381)

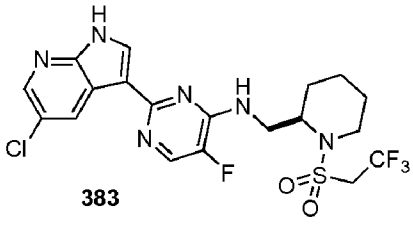
ЖХМС RT=2,7 мин, (M+H) 439,3

(*R*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1-(этилсульфонил)-пиперидин-2-ил)метил)пиримидин-4-амин (382)

ЖХМС RT=2,9 мин, (M+H) 453,3.



328



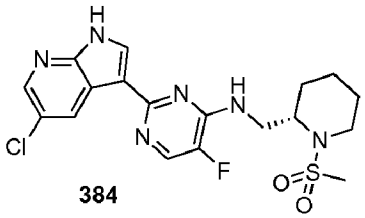
383

(*R*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1-(пропилсульфонил)пиперидин-2-ил)метил)пиримидин-4-амин (328)

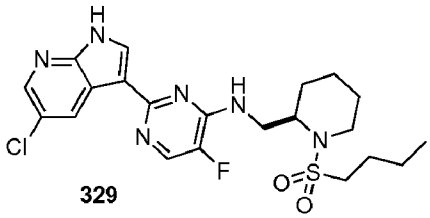
ЖХМС RT=2,2 мин, (M+H) 467,1.

(*R*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1-(2,2,2-трифтор-этилсульфонил)пиперидин-2-ил)метил)пиримидин-4-амин (383)

ЖХМС RT=3,0 мин, (M+H) 507,3.



384



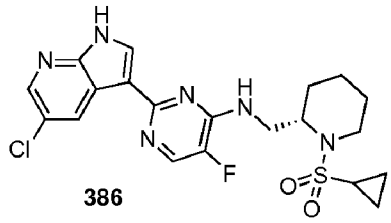
329

(*S*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1-(метилсульфонил)пиперидин-2-ил)метил)пиримидин-4-амин (384)

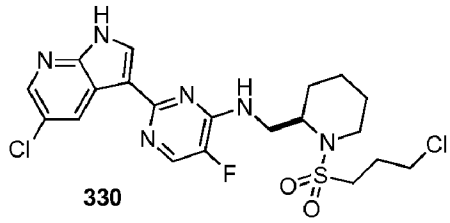
ЖХМС RT=2,7 мин, (M+H) 439,3.

(*R*)-*N*-((1-(бутилсульфонил)пиперидин-2-ил)метил)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (329)

ЖХМС RT=2,3 мин, (M+H) 481,2.



386



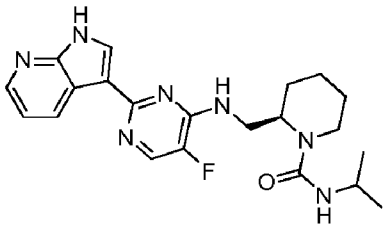
330

(*S*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-2-ил)метил)пиримидин-4-амин (386)

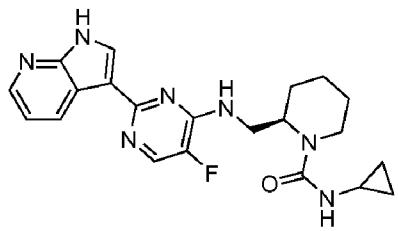
ЖХМС RT=2,9 мин, (M+H) 465,3.

(*R*)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-*N*-((1-(3-хлорпропилсульфонил)пиперидин-2-ил)метил)-5-фторпиримидин-4-амин (330)

ЖХМС RT=2,2 мин, (M+H) 501,1.



371



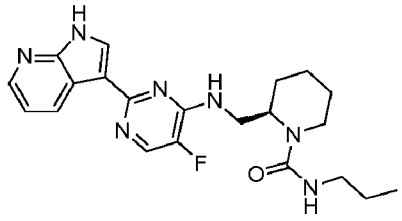
372

(*R*)-2-((5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)-*N*-изопропилпиперидин-1-карбоксамид (371)

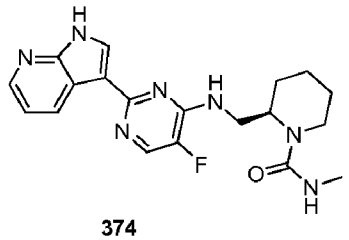
ЖХМС RT=1,8 мин, (M+H) 412,2.

(*R*)-*N*-циклопропил-2-((5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксамид (372)

ЖХМС RT=1,9 мин, (M+H) 424,2.



373



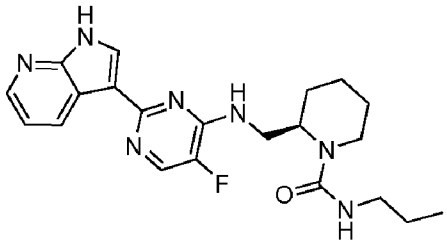
374

(*R*)-*N*-этил-2-((5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксамид (373)

ЖХМС RT=1,7 мин, (M+H) 398,2.

(*R*)-2-((5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)-N-метилпиперидин-1-карбоксамид (374)

ЖХМС RT=1,6 мин, (M+H) 384,2.

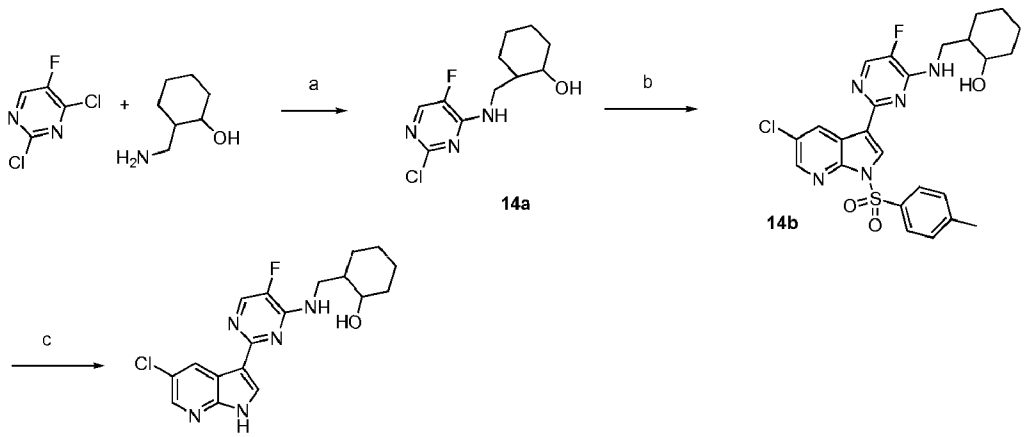


375

(*R*)-2-((5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)-N-пропилпиперидин-1-карбоксамид (375)

ЖХМС RT=1,8 мин, (M+H) 412,2.

Общая схема 14



14a

14b

12

(a) $^{i}Pr_2NEt$, изопропанол, 80°C (b) 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин, $Pd(Ph_3P)_4$, Na_2CO_3, DME, 130°C (c) HCl/диоксан, CH_2Cl_2 (d) пропилизоцианат, пиридин, CH_2Cl_2

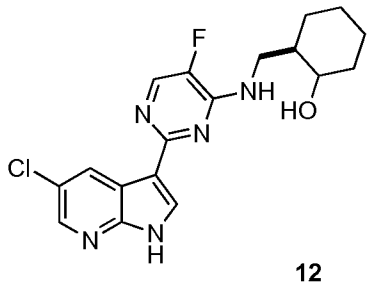
Получение 1-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)циклогексанол (14a)

К раствору гидрохлорида 2-(аминометил)циклогексанола (0,09 г, 0,54 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (0,10 г, 0,60 ммоль) в изопропаноле (2 мл) добавляли $^{i}Pr_2NEt$ (0,21 мл, 1,20 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре 80°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (25%-75% EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта, **14a.**

ЖХМС (M+1) 260,1, (M-1) 258,3.

Получение 2-((2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)циклогексанола (14b)

В дегазированный раствор 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридина (0,15 г, 0,35 ммоль), 1-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)циклогексанола, **14a**, (0,09 г, 0,35 ммоль) и водного раствора KOAc (1,04 мл 1M раствора, 1,04 ммоль) в диметилацетамиде добавляли палладий трифенилфосфин (0,04 г, 0,03 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре 140°C воздействием микроволнового излучения в течение 15 мин и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали через целит, концентрировали в вакууме, и полученный сырой остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% ТФУ-H_2O/ацетонитрил) с получением желаемого продукта, **14b:** ЖХМС RT=2,6 (M+1) 530,3.



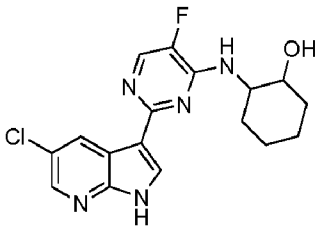
12

Получение (2*R*)-2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)циклогексанола (12)

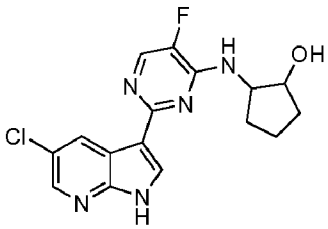
К раствору 2-((2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-

3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)циклогексанола, **14b**, (0,10 г, 0,19 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли водный раствор гидроксида лития (1 мл 1н раствора). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% ТФУ-H_2O/ацетонитрил) с получением желаемого продукта, **12**.

ЖХМС FIA RT=1,9 (M+1) 376,2.



13



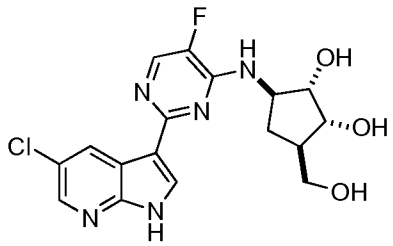
14

2-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанол (13)

ЖХМС FIA RT=1,8 (M+1) 362,2.

2-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклопентанол (14)

ЖХМС FIA RT=1,0 (M+1) 348,3.



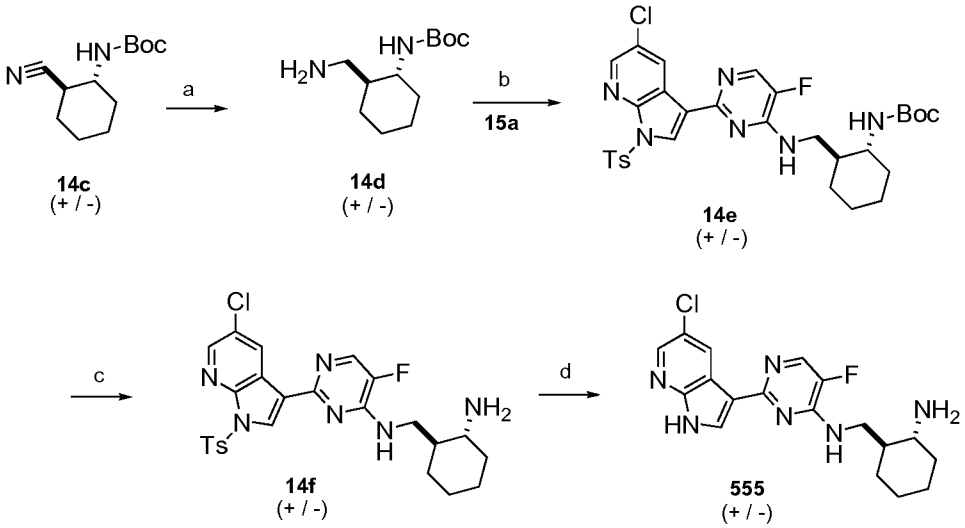
657

(1R,2S,3R,5R)-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-5-(гидроксиметил)циклопентан-1,2-диол (657)

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,41 (с, 1H), 8,80 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,17 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 4,80-4,50 (м, 3H), 4,47 (дд, J=7,5, 14,8 Гц, 1H), 3,89 (дд, J=5,3, 6,3 Гц, 1H), 3,77 (дд, J=5,1, 5,0 Гц, 1H), 3,50-3,37 (м, 2H), 2,36-2,24 (м, 1H), 2,04 (дд, J=8,3, 13,5 Гц, 1H), 1,99 (с, 1H), 1,27 (тд, J=8,4, 4,4 Гц, 1H) и 1,21 (с, 1H) м.д.

ЖХМС RT=3,0 (M+1) 399,4.

Общая схема 14B



(a) Ni Ренея, H_2 (50 фунтов на кв. дюйм), EtOH (b) **15a**, ТГФ, 70°C (c) ТФУ, CH_2Cl_2 (d) 1н LiOH, ТГФ, 120°C

Получение *трет*-бутил *транс*-2-(аминометил)циклогексилкарбамата (14d)

Раствор *трет*-бутил *транс*-2-цианоциклогексилкарбамата и Ni Ренея в абсолютном EtOH перемешивали в атмосфере H_2 (50 фунтов на кв. дюйм) в течение 24 часов. Фильтрация и упаривание растворителя, затем флэш-хроматография (SiO_2, 0-20% MeOH-CH_2Cl_2, градиентное элюирование) дают целевое соединение, **14d**, в виде рацемической смеси транс-изомеров (286 мг, 66%-й выход): FIA (M+H) 229,33.

Получение *трет*-бутил *транс*-2-((2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)циклогексилкарбамата (14e)

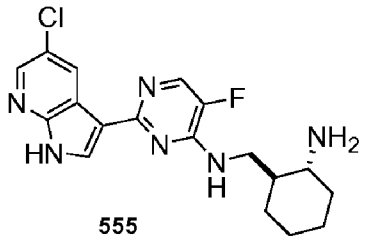
Смесь 5-хлор-3-(5-фтор-4-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил)-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина, **15a**, (0,42 г, 0,90 ммоль) и *трет*-бутил *транс*-2-(аминометил)циклогексилкарбамата (0,24 г, 1,06 ммоль) нагревали в ТГФ (10 мл) при температуре 70°C. По прошествии 1,3 часа смесь концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (SiO_2, 0-60% EA/Hex, градиентное элюирование) давала желаемое промежуточное соединение, *трет*-бутил *транс*-2-((2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)циклогексилкарбамат, **14e**, в виде

рацемической смеси транс-изомеров, которое обрабатывали в следующей реакции без дополнительной очистки (0,52 г, 92%-й выход).

Получение *N*-((*транс*-2-аминоциклогексил)метил)-2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амина (14f)

Раствор *трет*-бутил *транс*-2-((2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)циклогексилкарбамата, **14e**, (0,52 г) в CH_2Cl_2 (5 мл) обрабатывали ТФУ (2,5 мл) в течение 30 мин. Раствор концентрировали в вакууме и полученный сырой продукт обрабатывали CH_3CN и концентрировали в вакууме несколько раз для удаления избытка ТФУ и, чтобы получить желаемый амин, **14f**, в виде рацемической смеси транс-изомеров, в виде соли ТФУ, которая была достаточно чистой для использования в следующей реакции.

ЖХМС RT=1,93 мин, (M+H) 529,0



555
(+/-)

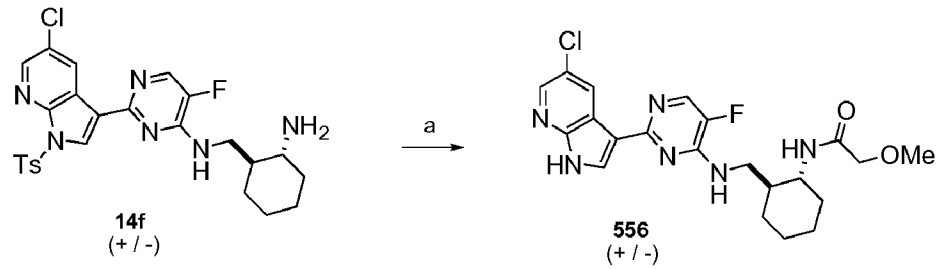
Получение *N*-((*транс*-2-аминоциклогексил)метил)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амина (555)

Раствор *N*-((*транс*-2-аминоциклогексил)метил)-2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амина, **14f**, (0,050 г, 0,077 ммоль) в ТГФ обрабатывали LiOH (0,5 мл, 1,0М) при температуре 60°C. После выдерживания в течение 5 мин при температуре 120°C раствор разбавляли EtOAc и промывали насыщенным солевым раствором, фильтровали и концентрировали в вакууме. Препаративная ВЭЖХ давала желаемое соединение, **555**, в виде рацемической смеси транс-изомеров (12 мг, 33%-й выход).

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,24 (д, J=4,4 Гц, 1H), 3,96 (дд, J=5,8, 14,4 Гц, 1H), 3,73 (дд, J=4,3, 14,3 Гц, 1H), 3,08-3,00

(м, 1H), 2,05-1,87 (м, 3H), 1,80 (м, 3H) и 1,48-1,39 (м, 4H) м.д.; ЖХМС RT=1,9 мин, (M+H) 375,0.

Общая схема 14C



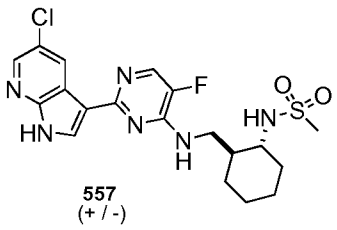
i: RCOCl, DIEA, CH_2Cl_2 ii: 1н LiOH, ТГФ, 120°C.

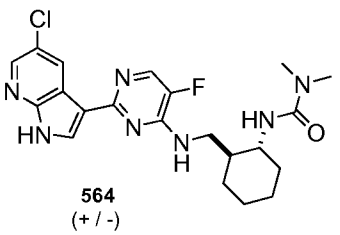
Получение *N*-(*транс*-2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)циклогексил)-2-метоксиэтанамида (556)

В холодную смесь *N*-((*транс*-2-аминоциклогексил)метил)-2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амина (0,060 г, 0,093 ммоль) и $^{i}Pr_2NEt$ (0,057 мл, 0,330 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) при температуре 0°C, добавляли 2-метоксиацетилхлорид (0,010 г, 0,098 ммоль). Через 5 мин раствору давали нагреться до комнатной температуры. Спустя 3 часа смесь концентрировали в вакууме, помещали в ТГФ (1 мл) и обрабатывали LiOH (0,326 мл, 1,0 М раствор) при температуре 120°C в течение 10 мин. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и расслаивали, водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические фазы концентрировали в вакууме. Препаративная ВЭЖХ солей ТФУ (8,6 мг, 17%-й выход).

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,74 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,85-3,81 (м, 2H), 3,75 (д, J=8,5 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 1,97-1,77 (м, 5H) и 1,43-1,35 (м, 4H) м.д.; ЖХМС RT=2,8 мин, (M+H) 446,8.

Следующие аналоги могут быть получены тем же способом, что и соединение **556**.





Получение *N*-(*транс*-2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)циклогексил)метансульфонамида (557)

Сульфонамид **557** получали в соответствии со способом, описанным для получения соединения **36** (схема 12B), используя *N*-((*транс*-2-аминоциклогексил)метил)-2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин, **14f**, и метансульфонилхлорид, что давало желаемый продукт, **557**, в виде рацемической смеси транс-изомеров.

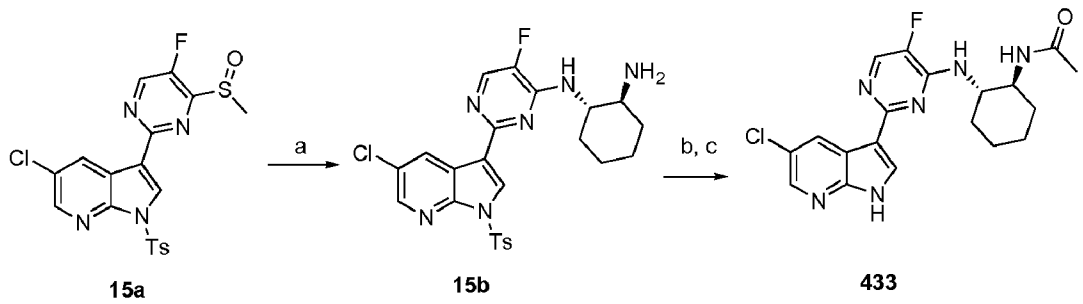
^{1}H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,45 (д, J=4,2 Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,26 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,12 (дд, J=4,5, 13,7 Гц, 1H), 3,89 (дд, J=7,1, 13,8 Гц, 1H), 3,26-3,16 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,18-1,90 (м, 2H), 1,79-1,74 (м, 2H) и 1,50-1,25 (м, 4H) м.д.; ЖХМС RT=2,8 мин, (M+H) 452,6.

Получение 3-(*транс*-2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)циклогексил)-1,1-диметилмочевины (564)

Мочевину **564** получали в соответствии со способом, описанным для получения соединения **20** (схема 12A), используя *N*-((*транс*-2-аминоциклогексил)метил)-2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин, **14f**, и диметилкарбомоилхлорид, что давало желаемый продукт, **564**, в виде рацемической смеси транс-изомеров.

^{1}H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,45 (д, J=4,2 Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,26 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,12 (дд, J=4,5, 13,7 Гц, 1H), 3,89 (дд, J=7,1, 13,8 Гц, 1H), 3,26-3,16 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,18-1,90 (м, 2H), 1,79-1,74 (м, 2H) и 1,50-1,25 (м, 4H) м.д.; ЖХМС RT=1,9 мин, (M+H) 445,7.

Общая схема 15



(a) (1*S*,2*S*)-циклогексан-1,2-диамин, ТГФ, 140°C (b) AcCl, $^{i}Pr_2NEt$, CH_2Cl_2 (c) 1M LiOH, DCE, 150°C, микроволновое излучение 20 мин.

Получение (1*S*,2*S*)-*N*1-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)циклогексан-1,2-диамина (15b)

5-Хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин, **15a**, (0,25 г, 0,53 ммоль) и (1*S*,2*S*)-циклогексан-1,2-диамин (0,12 г, 1,08 ммоль) растворяли в ТГФ (3,0 мл) и нагревали до температуры 140°C в течение 20 минут в запаянном сосуде. Растворитель упаривали в вакууме и остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (0%-15% MeOH/CH_2Cl_2) с получением продукта, **15b**, в виде пенистого твердого вещества белого цвета (220 мг, 79%-й выход).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,85 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,40 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,13-8,09 (м, 3H), 7,31-7,28 (м, 2H), 5,14 (д, J=6,6 Гц, 1H), 3,96-3,85 (м, 1H), 2,69 (тд, J=10,2, 4,7 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,33 (д, J=5,6 Гц, 1H), 2,12-2,06 (м, 1H), 1,88-1,84 (м, 2H) и 1,60-1,21 (м, 4H) м.д.; ЖХМС RT=2,33 (M+1) 515,2.

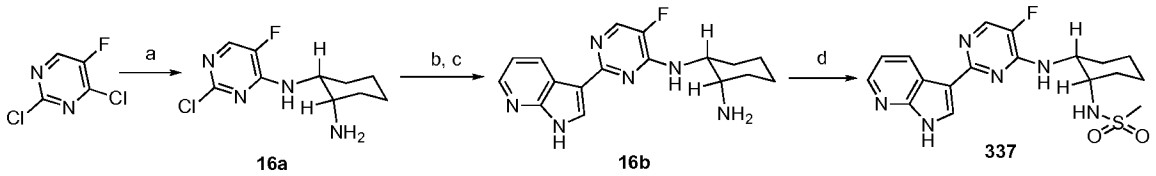
Получение *N*-[(1S,2S)-2-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]ацетамида (433)

(1*S*,2*S*)-*N*-[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[5,4-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]циклогексан-1,2-диамин, **15b**, (0,100 г, 0,194 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и обрабатывали $^{i}Pr_2NEt$ (0,075 г, 0,101 мл, 0,583 ммоль). Добавляли ацетилхлорид (0,021 мл, 0,291 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30

минут. Летучие продукты упаривали при пониженном давлении, и остаток растворяли в дихлорэтане (2 мл) и обрабатывали LiOH (0,097 мл 1М раствора, 0,971 ммоль). Реакционную смесь нагревали, используя микроволновое излучение при температуре 150°C в течение 10 минут. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (5 мл) и водой (5 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×5 мл) и объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме, что давало сырой продукт, который очищали путем хроматографии на силикагеле (0%-15% MeOH/CH_2Cl_2) с получением *N*-[(1*S*,*2S*)-2-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]ацетамида, **433**, (34 мг, 44%-й выход).

^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13,03 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,67 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,48 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,43 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,97 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,15-4,07 (м, 1H), 3,93-3,87 (м, 1H), 2,20-2,15 (м, 1H), 1,99-1,92 (м, 1H), 1,85-1,79 (м, 2H), 1,74 (с, 3H) и 1,52-1,36 (м, 4H) м.д.; ЖХМС RT=2,41 (M+1) 403,4.

Общая схема 16



(a) циклогексан-цис-1,2-диамин, изопропанол, ^{i}Pr$_2$NEt (b) 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин, $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, DME:DCE, 150°C, микроволновое излучение; (c) 1M LiOH 150°C, микроволновое излучение; (d) $MeSO_2Cl$, ^{i}Pr$_2$NEt, ДМФ:DCM.

Получение *N*1-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)циклогексан-*цис*-1,2-диамина (16a)

2,4-Дихлор-5-фторпиримидин (0,50 г, 2,99 ммоль) растворяли в изопропаноле (7 мл) и обрабатывали ^{i}Pr$_2$NEt (1,50 мл, 8,98 ммоль). Добавляли циклогексан-*цис*-1,2-диамин (0,46 г, 4,03 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель упаривали и реакционную смесь разбавляли EtOAc (15 мл) и промывали

насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл) и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме, что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (5%-30% MeOH/CH_2Cl_2) с получением **16a** (370 мг, 50%-й выход) в виде твердого вещества белого цвета.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,83 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,16 (с, 1H), 4,08 (с, 1H), 3,13 (д, J=3,9 Гц, 1H) и 1,84-1,44 (м, 8H) м.д.; ЖХМС RT=0,8 (M+1) 245,1.

Получение *N*1-(5-фтор-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)циклогексан-1,2-диамина (16b)

3-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (0,26 г, 0,65 ммоль) растворяли в DME (8 мл) и обрабатывали *N*1-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)циклогексан-цис-1,2-диамином, **16a**, (0,16 г, 0,65 ммоль). Добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (0,10 мг, 0,08 ммоль) и 2M водный Na_2CO_3 (3,25 мл) и суспензию нагревали воздействием микроволнового излучения при температуре 150°C в течение 20 минут. Добавляли 1M водный раствор LiOH (5 мл), и реакционную смесь нагревали воздействием микроволнового излучения при температуре 150°C в течение еще 15 минут. Органический растворитель упаривали при пониженном давлении и водную фазу экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×20 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (0%-100% CH_2Cl_2/EtOAc) с получением продукта **16b** (140 мг, 66%-й выход) в виде пены коричневого цвета.

^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,14 (с, 1H), 8,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,29-8,22 (м, 3H), 7,81 (с, 2H), 7,28-7,19 (м, 2H), 4,55 (с, 1H), 3,74 (с, 1H) и 1,92-1,49 (м, 8H) м.д.; ЖХМС RT=1,8 (M+1) 327,2.

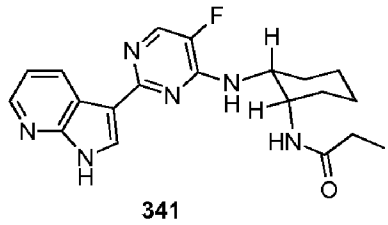
Получение *N*-[цис-2-[[5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]метансульфонамида (337)

*N*1-(5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)циклогексан-1,2-диамин, **16b**, (0,009 г, 0,027 ммоль) растворяли в смеси 8:2 CH_2Cl_2/ДМФ (1 мл) и обрабатывали $^iPr_2NEt$

(0,019 мл, 0,110 ммоль) и метансульфонилхлоридом (0,006 мл, 0,083 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью ВЭЖХ, используя смесь 10%-90% ацетонитрил/вода с 0,03% ТФУ, что давало соединение **337.**

^{1}Н ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,47 (с, 1Н), 8,64 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 8,45-8,34 (м, 3Н), 7,29 (дд, J=4,8, 7,8 Гц, 1Н), 7,06 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 4,47-4,25 (м, 1Н), 4,05-3,89 (м, 1Н), 2,80 (с, 3Н), 1,95-1,62 (м, 6Н) и 1,49-1,24 (м, 2Н) м.д.; ЖХМС RT=2,3 (М+1) 405,3.

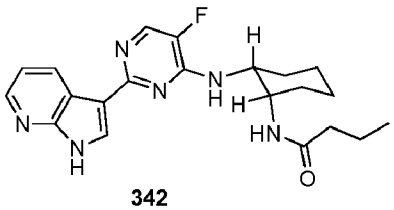
Следующие соединения могут быть получены таким же способом, который представлен либо на схеме **15**, либо на схеме **16:**



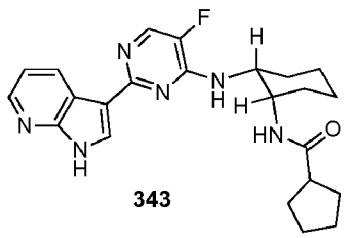
341

***N*-[*цис*-2-[[5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]пропанамид (341)**

^{1}Н ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,47 (с, 1Н), 8,65 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 8,49-8,23 (м, 3Н), 7,61 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,29 (дд, J=4,7, 8,0 Гц, 1Н), 4,39 (д, J=19,5 Гц, 2Н), 2,10 (кв, J=7,6 Гц, 2Н), 1,79-1,64 (м, 6Н), 1,48 (д, J=6,4 Гц, 2Н) и 0,91 (т, J=7,6 Гц, 3Н) м.д.; ЖХМС RT=2,3 (М+1) 383,4.



342



343

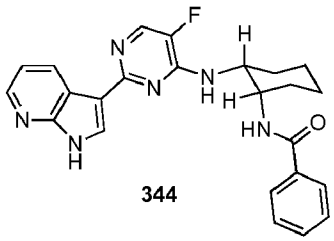
***N*-[*цис*-2-[[5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]бутанамид (342)**

ЖХМС RT=2,5 (М+1) 397,4.

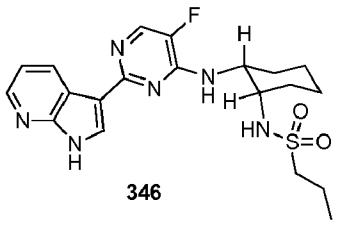
***N*-[*цис*-2-[[5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]циклопентанкарбоксамид**

(343)

ЖХМС RT=2,7 (M+1) 423,4.



344



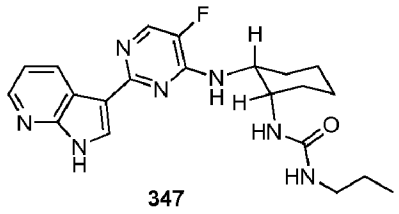
346

N-[цис-2-[[5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]бензамид (344)

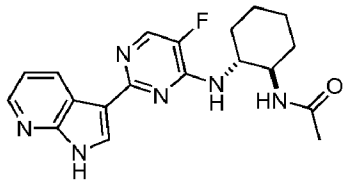
ЖХМС RT=2,7 (M+1) 431,4.

N-[цис-2-[[5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]пропан-1-сульфонамид (346)

^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,41 (с, 1H), 8,65 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,38-8,33 (м, 3H), 7,28 (дд, J=4,7, 7,9 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,36 (с, 1H), 3,88 (с, 1H), 2,83 (т, J=7,7 Гц, 2H), 1,85-1,70 (м, 6H), 1,59 (кв, J=7,8 Гц, 2H), 1,47-1,24 (м, 2H) и 0,82 (т, J=7,4 Гц, 3H) м.д.; ЖХМС RT=2,6 (M+1) 433,3.



347



348

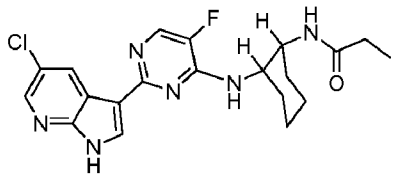
1-[*цис*-2-[[5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-3-пропилмочевина (347)

^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,47 (с, 1H), 8,64 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,45-8,34 (м, 3H), 7,29 (дд, J=4,8, 7,8 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,47-4,25 (м, 1H), 4,05-3,89 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 1,95-1,62 (м, 6H) и 1,49-1,24 (м, 2H) м.д.; ЖХМС RT=2,4 (M+1) 412,4.

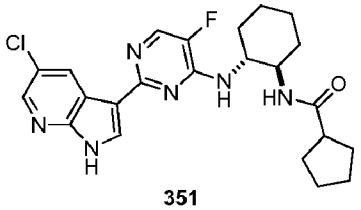
N-[(1*R*,2*R*)-2-[[5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]ацетамид (348)

^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,53 (с, 1H), 8,66 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,39-8,36 (м, 2H), 7,91 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=4,7, 7,9 Гц, 1H), 4,08-3,94 (м, 1H), 3,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 2,13 (д, J=24,3 Гц, 1H), 1,95 (д, J=10,2 Гц,

1H), 1,81-1,73 (м, 2H), 1,73 (с, 3H) и 1,43-1,14 (м, 4H) м.д.; ЖХМС RT=2,2 (M+1) 369,4.



349



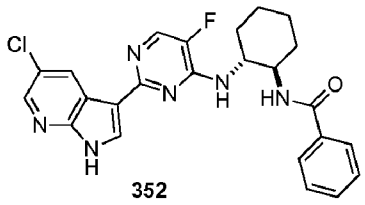
351

***N*-[*транс*-2-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]пропанамид (349)**

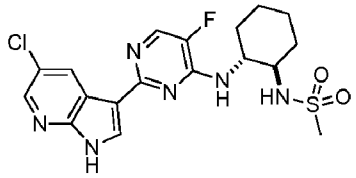
ЖХМС RT=2,7 (M+1) 417,3.

***N*-[(1*R*,2*R*)-2-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]циклопентанкарбоксамид (351)**

ЖХМС RT=3,1 (M+1) 457,3.



352



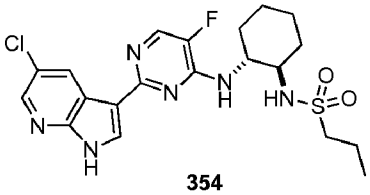
353

***N*-[(1*R*,2*R*)-2-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]бензамид (352)**

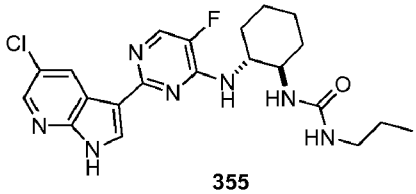
ЖХМС RT=3,0 (M+1) 465,3.

***N*-[(1*R*,2*R*)-2-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]метансульфонамид (353)**

ЖХМС RT=2,7 (M+1) 439,4.



354



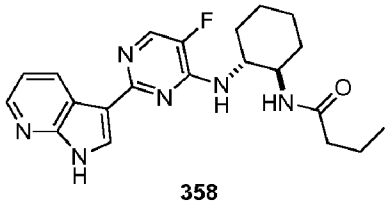
355

N-[(1R,2R)-2-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]пропан-1-сульфонамид (354)

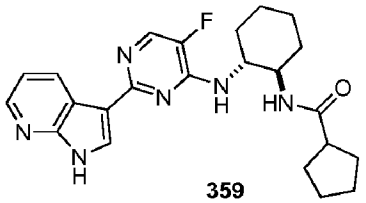
ЖХМС RT=3,0 (M+1) 467,3.

1-[(1R,2R)-2-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-3-пропилмочевина (355)

ЖХМС RT=2,8 (M+1) 446,3.



358



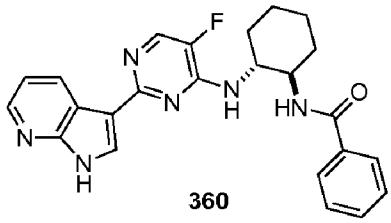
359

N-[(1R,2R)-2-[[5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]бутанамид (358)

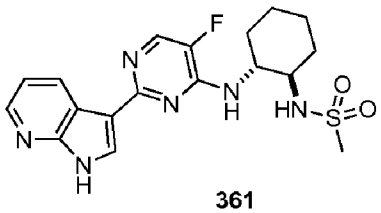
ЖХМС RT=2,5 (M+1) 397,4.

N-[(1R,2R)-2-[[5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]циклопентанкарбоксамид (359)

ЖХМС RT=2,7 (M+1) 423,4.



360



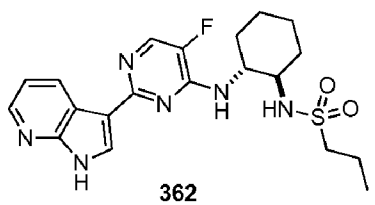
361

N-[(1R,2R)-2-[[5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]бензамид (360)

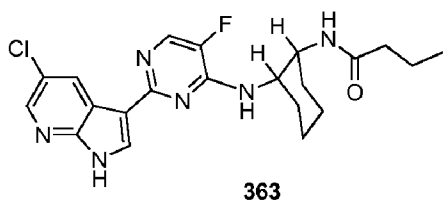
ЖХМС RT=2,63 (M+1) 431,4.

N-[(1R,2R)-2-[[5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]метансульфонамид (361)

^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,54 (с, 1H), 8,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,43-8,36 (м, 3H), 7,32 (дд, J=4,7, 7,9 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,16 (д, J=9,3 Гц, 1H), 3,35 (д, J=9,8 Гц, 1H), 2,91 (д, J=8,9 Гц, 3H), 2,12-2,02 (м, 2H), 1,79-1,73 (м, 2H) и 1,64-1,15 (м, 4H) м.д.; ЖХМС RT=2,4 (M+1) 405,3.



362



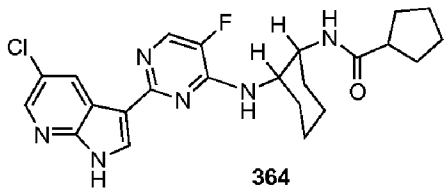
363

N-[(1*R*,2*R*)-2-[[5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]пропан-1-сульфонамид (362)

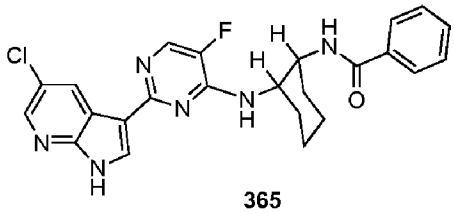
^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,43 (с, 1H), 8,68 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,38-8,33 (м, 3H), 7,29 (дд, J=4,7, 7,8 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,14 (д, J=6,9 Гц, 1H), 3,33-3,26 (м, 1H), 3,07-2,89 (м, 2H), 2,07 (д, J=12,6 Гц, 2H), 1,76 (д, J=7,9 Гц, 2H), 1,61-1,33 (м, 6H) и 0,90 (т, J=7,4 Гц, 3H) м.д.; ЖХМС RT=2,6 (M+1) 433,3.

N-[*транс*-2-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]бутанамид (363)

ЖХМС RT=2,9 (M+1) 431,3.



364



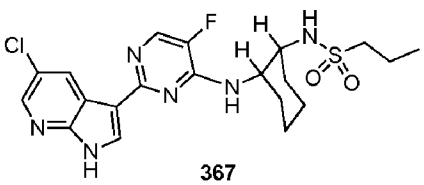
365

N-[(*транс*-2-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]циклопентанкарбоксамид (364)

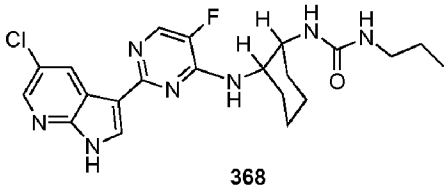
ЖХМС RT=3,1 (M+1) 457,3.

N-[*транс*-2-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]бензамид (365)

ЖХМС RT=3,0 (M+1) 465,3.



367



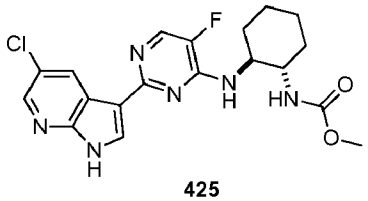
368

N-[*транс*-2-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]пропан-1-сульфонамид (367)

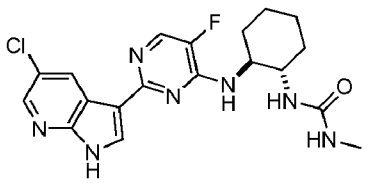
ЖХМС RT=3,0 (M+1) 467,3.

1-[транс-2-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-3-пропилмочевина (368)

ЖХМС RT=2,8 (M+1) 446,3.



425



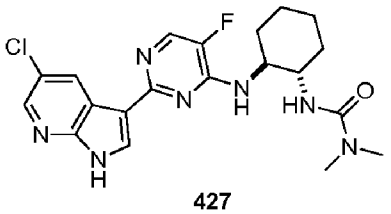
426

Метил *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамат (425)

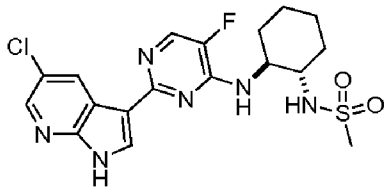
^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 13,02 (с, 1H), 9,10 (с, 2H), 8,67 (с, 1H), 8,44-8,40 (м, 2H), 7,26 (д, J=6,5 Гц, 1H), 4,19 (с, 1H), 3,66 (д, J=9,8 Гц, 1H), 3,48 (с, 3H), 2,13 (с, 1H), 2,02 (д, J=9,2 Гц, 1H), 1,78 (д, J=9,6 Гц, 2H) и 1,47-1,34 (м, 4H) м.д.; ЖХМС RT=2,1 (M+1) 419,2.

1-[(1*S*,2*S*)-2-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-3-метилмочевина (426)

^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,56 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,35 (дд, J=2,4, 6,8 Гц, 2H), 8,28 (д, J=4,2 Гц, 1H), 5,99 (д, J=7,0 Гц, 1H), 5,80-5,63 (м, 1H), 3,91-3,87 (м, 1H), 3,66-3,45 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,30 (д, J=13,0 Гц, 1H), 2,04 (д, J=46,9 Гц, 1H), 1,78 (д, J=8,5 Гц, 2H) и 1,56-1,23 (м, 4H) м.д.; ЖХМС RT=2,5 (M+1) 419,5.



427



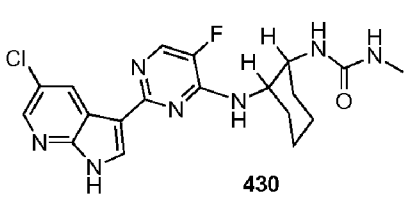
428

3-[(1*S*,2*S*)-2-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-1,1-диметилмочевина (427)

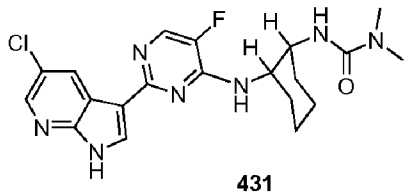
^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,59 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,35 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 6,19 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,04-3,97 (м, 1H), 3,78-3,69 (м, 1H), 2,68 (с, 6H), 2,31 (д, J=11,6 Гц, 1H), 1,95 (д, J=9,8 Гц, 1H), 1,79 (д, J=10,4 Гц, 2H) и 1,60-1,32 (м, 4H) м.д.; ЖХМС RT=2,7 (M+1) 432,4.

***N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]метансульфонамид (428)**

^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,54 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,38-8,29 (м, 3H), 7,82 (с, 1H), 7,21 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,52 (ушир.с, 1H), 4,12-4,05 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,09 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,78 (ушир.с, 2H) и 1,49-1,39 (м, 4H) м.д.; ЖХМС RT=2,7 (M+1) 439,4.



430



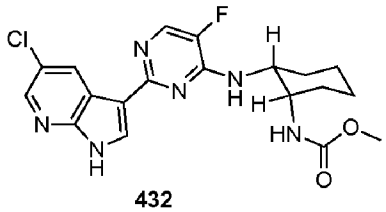
431

1-[*цис*-2-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-3-метилмочевина (430)

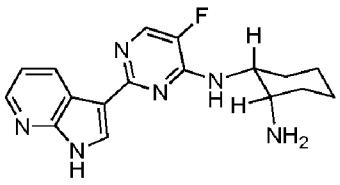
^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,61 (с, 1H), 8,68 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,39-8,31 (м, 4H), 6,12 (д, J=6,7 Гц, 1H), 5,91-5,83 (м, 1H), 4,29-4,13 (м, 1H), 4,02-3,91 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 1,93 (д, J=12,8 Гц, 1H) и 1,74-1,53 (м, 7H) м.д.; ЖХМС RT=2,6 (M+1) 418,5.

3-[*цис*-2-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-1,1-диметилмочевина (431)

^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,54 (с, 1H), 8,68 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,33-8,29 (м, 3H), 7,96 (с, 1H), 5,72 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,36 (с, 1H), 4,10 (с, 1H), 2,76 (с, 6H), 1,96-1,87 (м, 2H), 1,74-1,63 (м, 4H) и 1,55-1,45 (м, 2H) м.д.; ЖХМС RT=2,8 (M+1) 432,4.



432



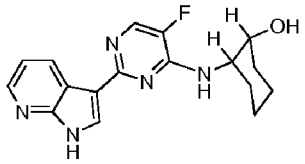
206

Метил *N*-[*цис*-2-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамат (432)

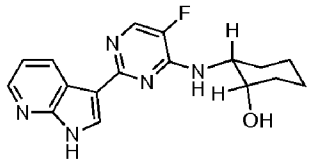
^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,54 (с, 1H), 8,67 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,35-8,29 (м, 3H), 7,62 (с, 1H), 7,05 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,50-4,40 (м, 1H), 4,20-4,10 (м, 1H), 3,46 (с, 3H), 1,87 (д, J=10,9 Гц, 2H), 1,71-1,65 (м, 4H) и 1,43 (д, J=7,4 Гц, 2H) м.д.; ЖХМС RT=2,9 (M+1) 419,4.

***N*-[5-фтор-2-(1*H*-пирроло[5,4-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]циклогексан-*цис*-1,2-диамин (206)**

ЖХМС RT=1,9 (M+1) 327,2.



207



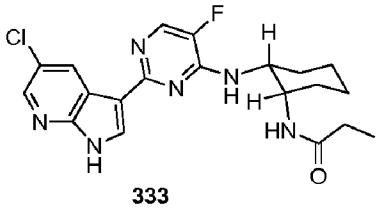
277

***транс*-2-[[5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексанол (207)**

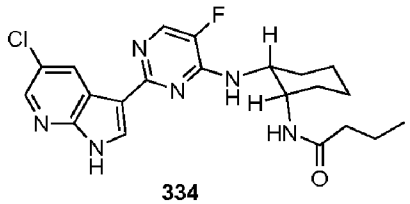
ЖХМС RT=2,2 (M+1) 328,2.

***цис*-2-[[5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексанол (277)**

ЖХМС RT=1,6 (M+1) 328,2.



333



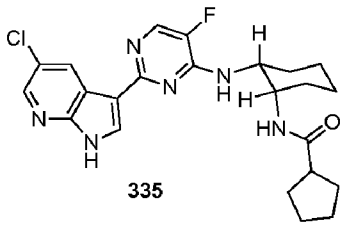
334

***N*-[*цис*-2-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]пропанамид (333)**

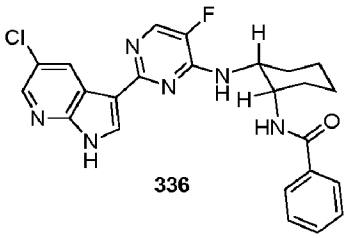
ЖХМС RT=2,7 (M+1) 417,4.

***N*-[*цис*-2-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]бутанамид (334)**

ЖХМС RT=2,9 (M+1) 431,4.



335



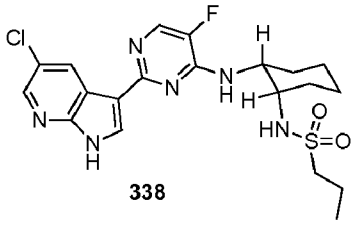
336

***N*-[*цис*-2-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]циклопентанкарбоксамид (335)**

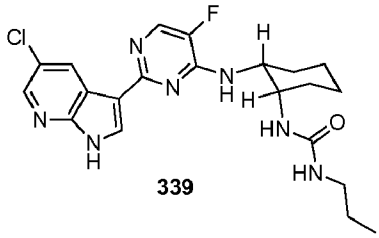
ЖХМС RT=3,1 (M+1) 457,3.

***N*-[*цис*-2-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]бензамид (336)**

ЖХМС RT=3,0 (M+1) 465,4.



338



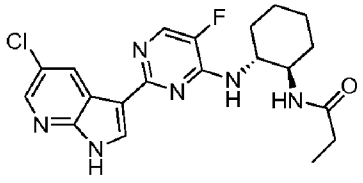
339

N-[*цис*-2-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]пропан-1-сульфонамид (338)

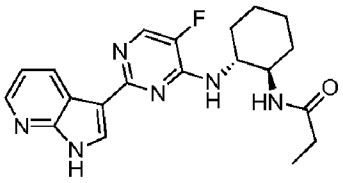
ЖХМС RT=2,9 (M+1) 467,3.

1-[*цис*-2-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-3-пропилмочевина (339)

ЖХМС RT=2,9 (M+1) 446,3.



350



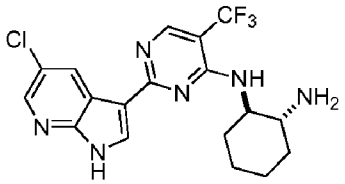
356

1-[*транс*-2-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-3-пропилмочевина (350)

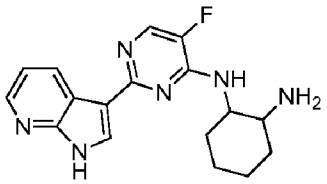
ЖХМС RT=2,6 (M+1) 403,3.

N-[(1R,2R)-2-[[5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]пропанамид (356)

ЖХМС RT=2,3 (M+1) 383,4.



31



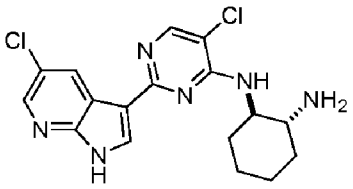
4

(1R,2R)-*N*1-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)циклогексан-1,2-диамин (31)

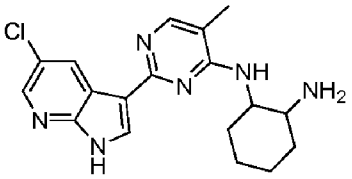
ЖХМС RT=2,2 (M+1) 411,2.

***N*1-(5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)циклогексан-1,2-диамин (4)**

ЖХМС RT=2,2 (M+1) 327,2.



115



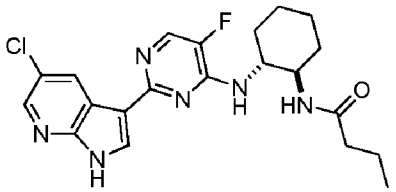
116

(1R,2R)-*N*1-(5-хлор-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)циклогексан-1,2-диамин (115)

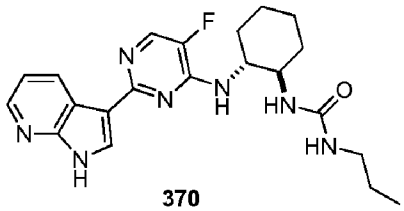
ЖХМС RT=1,3 (M+1) 377,2.

N1-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-метилпиримидин-4-ил)циклогексан-1,2-диамин (116)

ЖХМС RT=3,3 (M+1) 357,2.



369



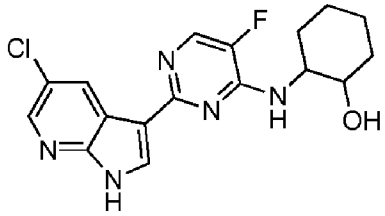
370

***N*-[(1R,2R)-2-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]бутанамид (369)**

ЖХМС RT=2,9 (M+1) 431,3.

1-[(1R,2R)-2-[[5-фтор-2-(1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-3-пропилмочевина (370)

ЖХМС RT=2,4 (M+1) 412,4.

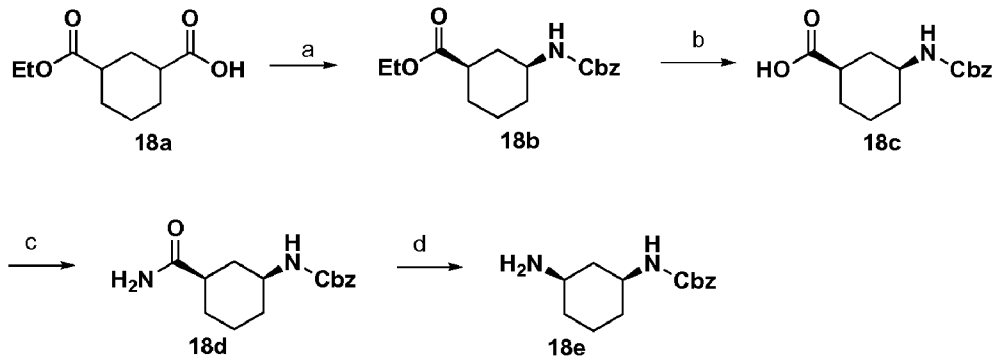


412

2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-(2-метоксициклогексил)-пиримидин-4-амин (412)

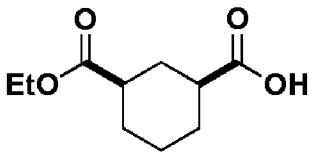
ЖХМС RT=3,5 (M+1) 376,4.

Общая схема 18



i. DPPA, Et_3N, толуол, 110°C; ii BnOH, 85°C; (b) LiOH, ТГФ: H_2O; (c) Boc_2O, пиридин, NH_4HCO_3, диоксан; (d) BTIB, CH_3CN:H_2O.

Получение (1S,3R)-3-(этоксикарбонил)циклогексанкарбоновой кислоты (18a)



(1S,3R)-3-(этоксикарбонил)циклогексанкарбоновая кислота может быть получена в соответствии со способами, описанными в литературе: Barnett, C. J., Gu, R. L., Kobierski, M. E., WO-2002024705, Stereoselective process for preparing cyclohexyl amine derivatives.

Получение этил (1R,3S)-3-бензилоксикарбониламиноциклогексанкарбоксилата (18b)

(1S,3R)-3-(Этоксикарбонил)циклогексанкарбоновую кислоту, **18a**, (10,0 г, 49,9 ммоль) растворяли в толуоле (100 мл) и обрабатывали триэтиламином (7,6 мл, 54,9 ммоль) и DPPA (12,2 мл, 54,9 ммоль). Полученный раствор нагревали до температуры 110°C и перемешивали в течение 1 часа. После охлаждения до температуры 70°C добавляли бензиловый спирт (7,7 мл, 74,9 ммоль) и смесь нагревали при температуре 85°C в течение ночи. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры, выливали в EtOAc (150 мл) и воду (150 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×75 мл) и объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл) и насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали

в вакууме. Сырой продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (0%-50% EtOAc/гексаны) с получением **18b** (15,3 г, содержащий ~25% бензиловый спирт), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение (1R,3S)-3-бензилоксикарбониламиноциклогексанкарбоновой кислоты (18c)

Этил (1R,3S)-3-бензилоксикарбониламиноциклогексанкарбоксилат, **18b**, (36 г, 117,9 ммоль) растворяли в ТГФ (144,0 мл) и обрабатывали раствором LiOH (5,647 г, 235,8 ммоль) в воде (216,0 мл). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), промывали метиловым *трет*-бутиловым эфиром (150 мл) и устанавливали pH 3 путем добавления 3н HCl. Кислый раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл) и объединенные органические слои промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме.

Сырой продукт растирали в метиловом *трет*-бутиловом эфире (30 мл) и фильтровали с получением первой партии кристаллов. Фильтрат обрабатывали гептаном (20 мл), концентрировали до 30 мл и оставляли стоять при комнатной температуре в течение 3 часов с получением второй партии кристаллов, которую собирали путем фильтрации с общим количеством 14,4 г (44%-й выход) **18c.**

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38-7,33 (м, 5H), 5,11 (с, 2H), 4,68 (с, 1H), 3,55 (с, 1H), 2,44 (д, J=11,0 Гц, 1H), 2,32 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,03-1,86 (м, 3H) и 1,48-0,88 (м, 4H) м.д.

Получение бензил *N*-[(1S,3R)-3-карбамоилциклогексил]карбамата (18d)

К раствору (1R,3S)-3-бензилоксикарбониламиноциклогексанкарбоновой кислоты, **18c**, (10,0 г, 36,1 ммоль) в 1,4-диоксане (300 мл) добавляли пиридин (2,9 мл, 36,1 ммоль), затем ди-*трет*-бутилдикарбонат (10,7 мл, 46,9 ммоль) и бикарбонат аммония (10,1 г, 126,2 ммоль). Через 3 часа добавляли другую часть ди-*трет*-бутилдикарбоната (1,5 г, 6,8 ммоль) и бикарбоната аммония (1,5 г, 6,8 ммоль) и перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь гасили путем добавления 2н HCl (400 мл) и перемешивали в

течение 1 часа. Полученную суспензию фильтровали при пониженном давлении, промывали 2н HCl (50 мл), водой (8×50 мл) и гексаном (3×50 мл) и сушили в вакууме с получением бензил *N*-[(1S,3R)-3-карбамоилциклогексил]карбамата, **18d**, (9,1 г, 91%) в виде твердого вещества белого цвета.

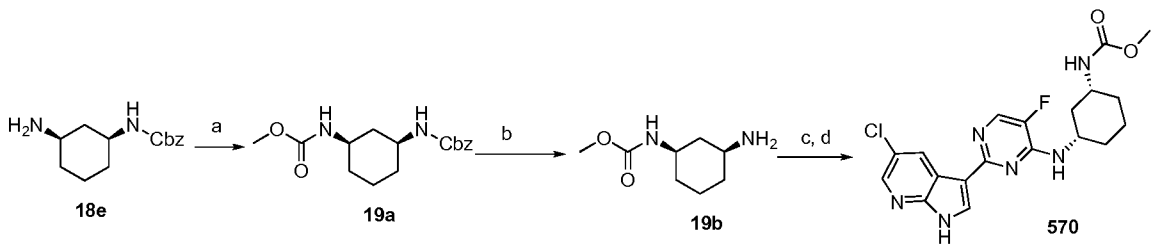
^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,40-7,24 (м, 5H), 5,08 (с, 2H), 3,58-3,44 (м, 1H), 2,38-2,21 (м, 1H), 2,17 (д, J=12,7, 1H), 2,05-1,78 (м, 8H), 1,54-0,97 (м, 5H).

Получение бензил *N*-[(1S,3R)-3-аминоциклогексил]карбамата (18e)

Бензил *N*-[(1S,3R)-3-карбамоилциклогексил]карбамат, **18d**, (9,1 г, 32,9 ммоль) суспендировали в смеси ацетонитрила (100 мл) и воды (100 мл) и обрабатывали бис(трифторацетокси)йодбензолом (15,5 г, 36,1 ммоль). Суспензию оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи и затем гасили с помощью 1н HCl (100 мл). После упаривания ацетонитрила кислый водный раствор промывали EtOAc (2×150 мл). Устанавливали pH щелочным путем добавления твердого KOH и полученную эмульсию экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением продукта **18e** (6,2 г, 75%-й выход).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,31-7,45 (м, 5H), 5,11 (с, 2H), 4,90 (ушир.с, 1H), 3,58 (ушир.с, 1H), 2,72-2,97 (м, 1H), 2,14 (д, J=11,90 Гц, 1H), 1,87-2,02 (м, 1H), 1,73-1,87 (м, 2H), 1,21-1,46 (м, 1H), 0,89-1,18 (м, 3H).

Общая схема 19



(a) MeOCOCl, Et_3N, ТГФ; (b) H_2, Pd/C, EtOH; (c) 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин, ТГФ, 130°C, микроволновое излучение; (d) LiOH, 130°C, микроволновое излучение.

Получение метил *N*-[(1R,3S)-3-бензилоксикарбониламиноциклогексил]карбамата (19a)

Бензил *N*-[(1S,3R)-3-аминоциклогексил]карбамат, **18e**, (0,99 г, 3,99 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл) и обрабатывали метилхлорформиатом (0,62 мл, 7,97 ммоль), затем триэтиламином (1,67 мл, 11,96 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток разбавляли смесью 1:3 CH_2Cl_2:EtOAc (130 мл) и промывали 1н HCl (50 мл) и 2н Na_2CO_3 (50 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта, **19a**, в виде твердого вещества белого цвета (1,09 г, 89%-й выход).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,21-7,37 (м, 5H), 5,02 (с, 2H), 4,26-4,62 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,34-3,54 (м, 2H), 2,24 (д, J=11,71 Гц, 1H), 1,82-2,03 (м, 2H), 1,72 (дт, J=3,14, 13,93 Гц, 1H), 1,23-1,44 (м, 1H), 0,79-1,02 (м, 3H).

Получение метил *N*-[(1R,3S)-3-аминоциклогексил]карбамата (19b)

Метил *N*-[(1R,3S)-3-бензилоксикарбониламиноциклогексил]карбамат, **19a**, (1,09 г, 3,56 ммоль) растворяли в этаноле (100 мл) и обрабатывали 10% Pd/C (0,38 г, 0,36 ммоль). Колбу закрывали, дегазировали и насыщали водородом из баллона и оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали в атмосфере азота и концентрировали в вакууме с получением продукта, **19b**, в виде твердого вещества белого цвета.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 3,31-3,56 (м, 1H), 3,03 (с, 4H), 2,81 (т, J=10,67 Гц, 1H), 2,03-2,20 (м, 1H), 1,71-2,01 (м, 3H), 1,27-1,49 (м, 1H), 0,92-1,14 (м, 3H).

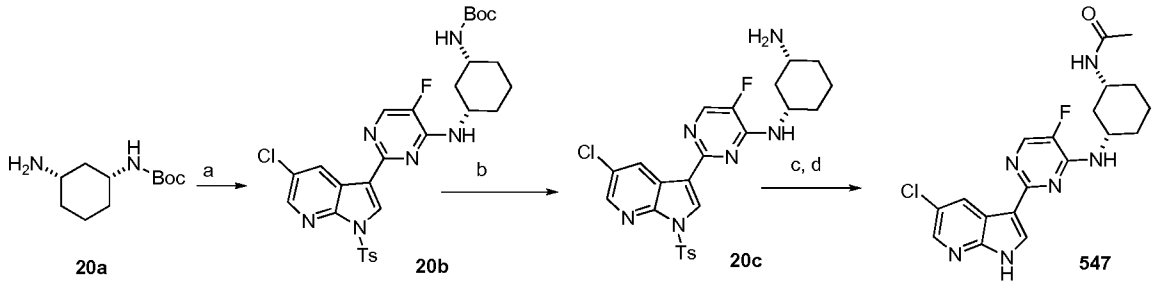
Получение метил *N*-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамата (570)

5-Хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин, **19b**, (2,04 г, 4,39 ммоль) и метил *N*-[(1R,3S)-3-аминоциклогексил]карбамат (0,60 г, 3,14 ммоль) суспендировали в ТГФ (16 мл) и нагревали воздействием

микроволнового излучения при температуре 130°C в течение 20 минут. Добавляли гидроксид лития (15,67 мл 1М раствора, 15,67 ммоль) и полученную смесь нагревали при воздействии микроволнового излучения в течение 20 мин при температуре 130°C. Полученный раствор разбавляли водой (150 мл) и этилацетатом (200 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл) и органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (40-100% EtOAc/гексаны), затем обработкой чистых фракций 4н HCl в диоксане, чтобы получить гидрохлорид соединения, **570**, в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,81 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,97 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,26-4,18 (м, 1H), 3,71-3,52 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,36 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,18 (д, J=10,7 Гц, 1H), 2,04-1,86 (м, 2H), 1,57 (с, 1H) и 1,43-1,15 (м, 3H) м.д.; ЖХМС RT=2,0 (M+1) 419,4 (M-1) 417,3.

Общая схема 20



(a) 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин, ТГФ; (b) CH_2Cl_2, трифторуксусная кислота; (c) ацетилхлорид, Et_3N, ТГФ; (d) LiOH, 130°C, микроволновое излучение.

Получение *трет*-бутил *N*-[(1R,3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамата (20b)

трет-Бутил *N*-[(1R,3S)-3-аминоциклогексил]карбамат, **20a**, (0,15 г, 0,70 ммоль) и 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин, **1a**, (0,49 г, 1,05 ммоль) растворяли в ТГФ (30 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение

ночи. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток очищали в два захода с помощью хроматографии на силикагеле - сначала с (0%-10% MeOH/CH_2Cl_2), второй раз с (10%-50% EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил *N*-[(1R,3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамата **(20b)** (330 мг, 38%).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,09 (т, J=3,3 Гц, 2H), 7,29 (д, J=8,1 Гц, 2H), 5,02 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,47 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,25-4,16 (м, 1H), 3,68 (д, J=2,0 Гц, 1H), 2,48 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,26 (д, J=12,8 Гц, 1H), 2,11 (д, J=11,9 Гц, 1H), 1,95-1,89 (м, 1H), 1,69-1,56 (м, 1H), 1,44 (с, 9H) и 1,28-1,11 (м, 3H) м.д.

Получение (1R,3S)-*N*1-[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]циклогексан-1,3-диамина (20c)

трет-Бутил *N*-[(1S,3R)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамат, **20b**, (0,33 г, 0,53 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (10 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (2 мл). После перемешивания в течение 2 часов растворитель упаривали при пониженном давлении и полученный остаток пропускали через колонку с карбонатом на полимерной подложке, чтобы получить свободное основание (1R,3S)-*N*1-[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]циклогексан-1,3-диамина, **20c**, (0,25 г, 0,43 ммоль, 81%).

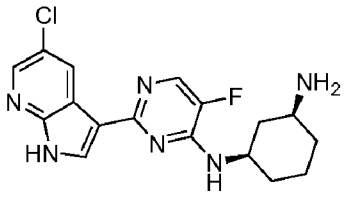
^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,76 (дд, J=2,4, 6,3 Гц, 1H), 8,52-8,49 (м, 1H), 8,39 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,14-8,04 (м, 3H), 7,29 (д, J=7,5 Гц, 2H), 5,61 (с, 1H), 4,28-4,16 (м, 1H), 3,19-3,10 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,39-2,31 (м, 1H), 2,08-1,90 (м, 3H), 1,63-1,50 (м, 1H) и 1,40-1,17 (м, 3H) м.д.

Получение *N*-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]ацетамида (547)

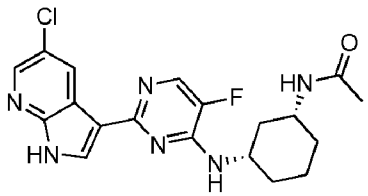
(1R,3S)-*N*1-[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]циклогексан-1,3-диамин, **20c**, (0,050 г, 0,097 ммоль) растворяли в ТГФ (1,0 мл) и обрабатывали триэтиламином (0,041 мл, 0,290 ммоль) и ацетилхлоридом (0,013 мл, 0,190 ммоль). После перемешивания в течение ночи растворитель упаривали и остаток помещали в ТГФ (1,0 мл) и обрабатывали 1М LiOH (1,0 мл, 1,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали воздействием микроволнового излучения при температуре 130°C в течение 10 минут. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью ВЭЖХ, используя 5%-70% H_2O/ацетонитрил с 0,1% ТФУ. Очищенные фракции концентрировали досуха, чтобы получить ТФУ соль продукта, которую растворяли в MeOH и пропускали через полимерносвязанный карбонатный картридж, чтобы получить свободное основание продукта **547.**

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,81 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,23 (т, J=11,4 Гц, 1H), 3,90 (т, J=11,4 Гц, 1H), 2,35 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,20 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,00 (д, J=15,9 Гц, 2H), 1,92 (с, 3H), 1,67 (дд, J=26,3, 13,2 Гц, 1H), 1,53-1,06 (м, 3H) м.д. ЖХМС RT=2,1 (M+1) 403,2.

Следующие соединения могут быть получены способами, подобными тем, которые представлены на схеме 19 и схеме 20:



542



576

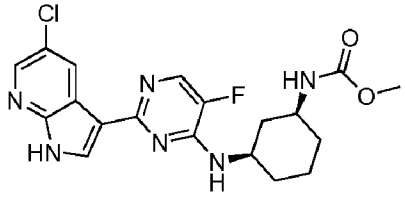
***(*1R,3S)-*N*1-[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]циклогексан-1,3-диамин (542)**

ЖХМС RT=1,4 (M+1) 361,4.

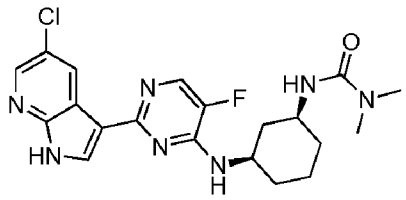
***N*-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]ацетамид (576)**

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,81 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,23 (т, J=11,4 Гц, 1H), 3,90

(т, J=11,4 Гц, 1H), 2,35 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,20 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,00 (д, J=15,9 Гц, 2H), 1,92 (с, 3H), 1,67 (дд, J=26,3, 13,2 Гц, 1H), 1,53-1,06 (м, 3H) м.д.; ЖХМС RT=1,8 (M+1) 403 (M-1) 401,4.



548



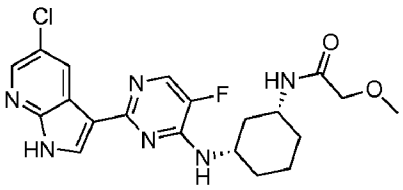
549

Метил *N*-[(1S,3R)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамат (548)

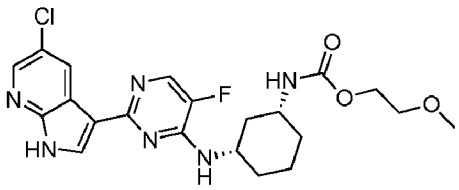
ЖХМС RT=2,8 (M+1) 419,5.

3-[(1S,3R)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-1,1-диметилмочевина (549)

ЖХМС RT=2,6 (M+1) 432,5.



591



592

***N*-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-2-метоксиацетамид (591)**

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,29-4,21 (м, 1H), 4,04-3,96 (м, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,34 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,21 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,02-1,93 (м, 2H), 1,74-1,62 (м, 1H) и 1,54-1,28 (м, 3H) м.д.

ЖХМС RT=2,6 (M+1) 433,4.

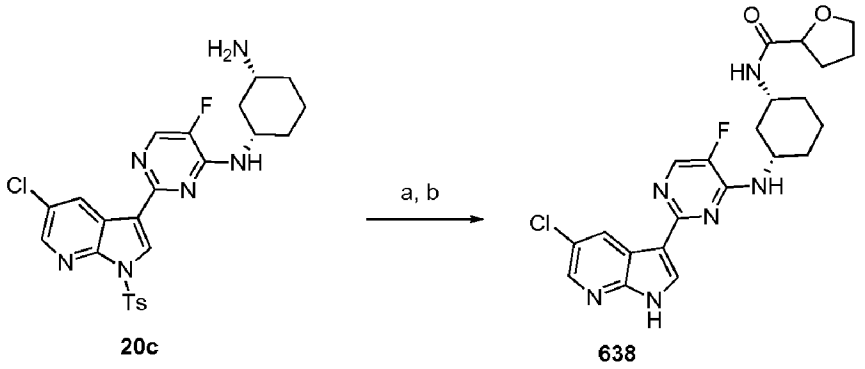
2-метоксиэтил *N*-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамат (592)

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,84 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, J=3,97 Гц, 1H), 4,18-4,34 (м, 1H), 4,14 (ушир.с, 2H), 3,49-3,74 (м, 3H), 3,3 (с, 3H), 2,38 (д, J=9,06 Гц, 1H), 2,19 (д, J=13,41 Гц, 1H), 1,84-2,11 (м, 2H), 1,51-1,78

(м, 1H), 1,12-1,47 (м, 3H) м.д.

ЖХМС RT=2,5 (M+1) 463,4.

Общая схема 21:



(a) тетрагидрофуран-2-карбоновая кислота, EDC, HOBt, DIPEA, CH_2Cl_2, комн. темп., (комнатная температура); (b) LiOH, 130°C, микроволновое излучение

Получение гидрохлорида *N*-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]тетрагидрофуран-2-карбоксамида (638)

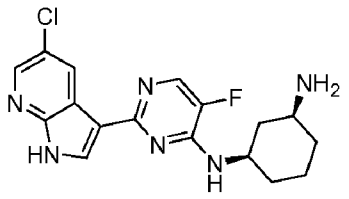
К раствору (1S,3R)-*N*1-[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]циклогексан-1,3-диамина, **20c**, (60 мг, 0,12 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) добавляли тетрагидрофуран-2-карбоновую кислоту (20,3 мг, 0,17 ммоль), EDC (26,8 мг, 0,14 ммоль), HOBt (17,8 мг, 0,12 ммоль) и DIPEA (60,2 мг, 0,47 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток растворяли в ТГФ (4 мл) и обрабатывали 1М водным раствором гидроксида лития (3,0 мл, 3,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали воздействием микроволнового излучения при температуре 130°C в течение 20 мин. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью ВЭЖХ, используя 5-70% MeOH//H_2O с 6 мМ HCl в течение 15 минут. Очищенные фракции концентрировали, чтобы получить гидрохлорид *N*-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]тетрагидрофуран-2-карбоксамида, **638.**

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,55 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,46-8,45 (м, 1H), 8,29-8,27 (м, 2H), 4,28 (д, J=6,1 Гц, 2H), 4,00-3,87

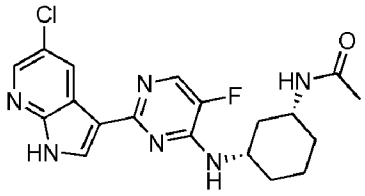
(м, 3H), 2,36-2,16 (м, 3H), 2,00-1,91 (м, 5H) и 1,75-1,41 (м, 4H) м.д.

ЖХМС RT=3,77 (M+1) 459,37, (M-1) 457,35.

Следующие соединения могут быть получены способами, подобными тем, которые представлены на схеме 19, схеме 20 и схеме 21:



542



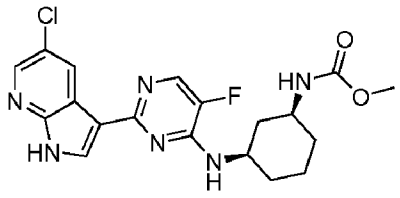
576

(1R,3S)-*N*1-[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]циклогексан-1,3-диамин (542)

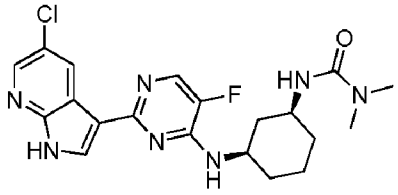
ЖХМС RT=1,4 (M+1) 361,4.

***N*-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]ацетамид (576)**

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,81 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,23 (т, J=11,4 Гц, 1H), 3,90 (т, J=11,4 Гц, 1H), 2,35 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,20 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,00 (д, J=15,9 Гц, 2H), 1,92 (с, 3H), 1,67 (дд, J=26,3, 13,2 Гц, 1H), 1,53-1,06 (м, 3H) м.д.; ЖХМС RT=1,8 (M+1) 403, (M-1) 401,4.



548



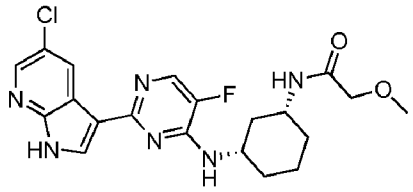
549

Метил *N*-[(1S,3R)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамат (548)

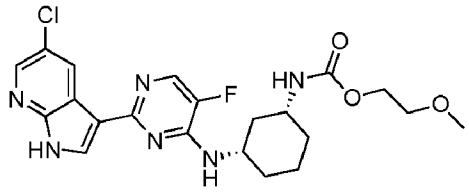
ЖХМС RT=2,8 (M+1) 419,5.

3-[(1S,3R)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-1,1-диметилмочевина (549)

ЖХМС RT=2,6 (M+1) 432,5.



591



592

***N*-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-2-метоксиацетамид (591)**

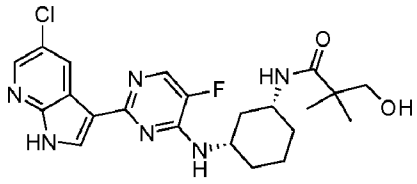
^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,29-4,21 (м, 1H), 4,04-3,96 (м, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,34 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,21 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,02-1,93 (м, 2H), 1,74-1,62 (м, 1H) и 1,54-1,28 (м, 3H) м.д.

ЖХМС RT=2,6 (M+1) 433,4.

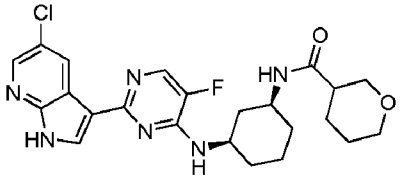
2-метоксиэтил *N*-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамат (592)

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,84 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, J=3,97 Гц, 1H), 4,18-4,34 (м, 1H), 4,14 (ушир.с, 2H), 3,49-3,74 (м, 3H), 3,3 (с, 3H) 2,38 (д, J=9,06 Гц, 1H), 2,19 (д, J=13,41 Гц, 1H), 1,84-2,11 (м, 2H), 1,51-1,78 (м, 1H), 1,12-1,47 (м, 3H) м.д.

ЖХМС RT=2,5 (M+1) 463,4.



650



633

Гидрохлорид *N*-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-3-гидрокси-2,2-диметилпропанамида (650)

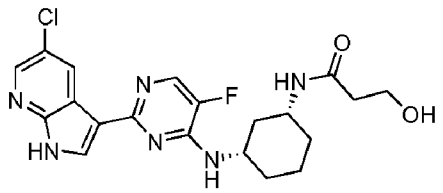
^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,56-8,54 (м, 2H), 8,34 (с, 1H), 8,30 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,29 (т, J=11,4 Гц, 1H), 3,93 (т, J=11,6 Гц, 1H), 3,54 (с, 2H), 2,34 (д, J=10,8 Гц, 1H), 2,18 (д, J=11,4 Гц, 1H), 2,01 (д, J=11,3 Гц, 2H), 1,73-1,37 (м, 4H) и 1,15 (с, 6H) м.д.

ЖХМС RT=3,79 (M+1) 461,38, (M-1) 459,4.

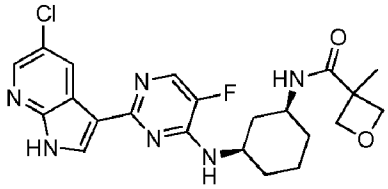
Гидрохлорид *N*-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]тетрагидропиран-3-карбоксамида (633)

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,64 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,36 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,39 (т, J=11,9 Гц, 1H), 3,93-3,82 (м, 3H), 3,54-3,30 (м, 2H), 2,52-2,43 (м, 1H), 2,37-2,33 (м, 1H), 2,20 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,01 (д, J=11,3 Гц, 2H), 1,90-1,88 (м, 1H), 1,83-1,63 (м, 4H) и 1,59-1,26 (м, 3H) м.д.

ЖХМС RT=3,25 (M+1) 473,42, (M-1) 471,1.



634



635

Гидрохлорид *N*-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-3-гидроксипропанамида (634)

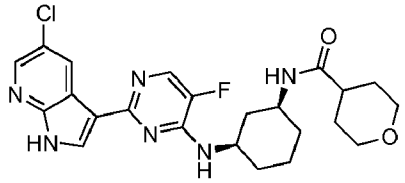
^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,61 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,35 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,37 (т, J=11,2 Гц, 1H), 3,95 (с, 1H), 3,80 (с, 2H), 2,42 (т, J=5,5 Гц, 3H), 2,20 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,03 (д, J=11,0 Гц, 2H) и 1,76-1,29 (м, 4H) м.д.

ЖХМС RT=3,47 (M+1) 433,21, (M-1) 431,3.

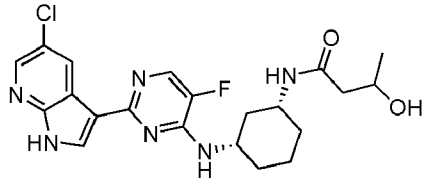
Гидрохлорид *N*-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-3-метилоксетан-3-карбоксамида (635)

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,48-8,45 (м, 2H), 8,29-8,23 (м, 2H), 4,84 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,38 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,26-4,23 (м, 1H), 3,96 (с, 1H), 3,77-3,62 (м, 2H), 2,36 (с, 1H), 2,18 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,02 (д, J=12,3 Гц, 2H), 1,70-1,25 (м, 4H) и 1,59 (с, 3H) м.д.

ЖХМС RT=3,12 (M+1) 459,38, (M-1) 457,4.



636



640

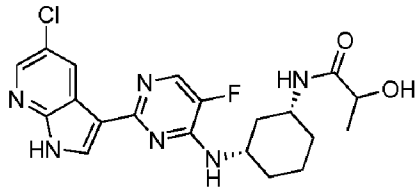
Гидрохлорид *N*-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]тетрагидропиран-4-карбоксамида (636)

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,64 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,36 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,44-4,36 (м, 1H), 3,96-3,87 (м, 3H), 3,47-3,37 (м, 2H), 2,49-2,35 (м, 2H), 2,21 (д, J=12,4 Гц, 1H), 2,02 (д, J=11,9 Гц, 2H) и 1,83-1,23 (м, 8H) м.д. ЖХМС RT=3,12 (M+1) 473,4, (M-1) 471,4.

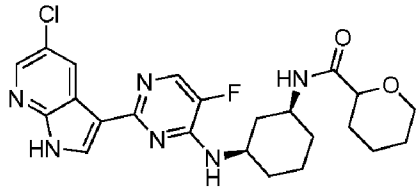
Гидрохлорид *N*-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-3-гидроксибутанамида (640)

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,69 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,43 (т, J=11,9 Гц, 1H), 4,14 (кв, J=6,1 Гц, 1H), 3,94 (т, J=11,9 Гц, 1H), 2,40-2,19 (м, 4H), 2,03 (д, J=8,2 Гц, 2H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,59-1,44 (м, 3H) и 1,18 (д, J=6,1 Гц, 3H) м.д.

ЖХМС RT=3,37 (M+1) 447,41, (M-1) 445,1.



642



651

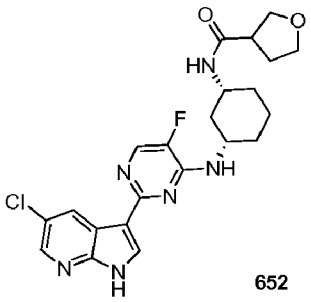
Гидрохлорид *N*-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-2-гидроксипропанамида (642)

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,68 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,39 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,31 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,47-4,40 (м, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,98 (м, 1H), 2,41 (с, 1H), 2,23 (д, J=10,6 Гц, 1H), 2,04 (д, J=11,0 Гц, 2H) и 1,77-1,36 (м, 7H) м.д.

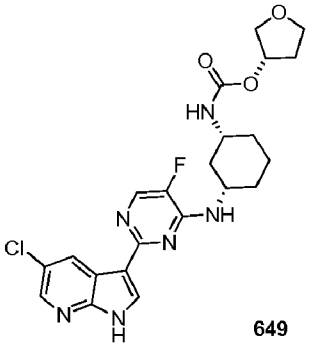
ЖХМС RT=3,52 (M+1) 433,58, (M-1) 431,3.

Гидрохлорид *N*-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]тетрагидропиран-2-карбоксамида (651)

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,56-8,51 (м, 2H), 8,33-8,29 (м, 2H), 4,30 (д, J=3,0 Гц, 1H), 3,98 (дд, J=11,5, 23,4 Гц, 2H), 3,83-3,79 (м, 1H), 3,55 (т, J=8,9 Гц, 1H), 2,35 (д, J=11,1 Гц, 1H), 2,19 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,03-1,90 (м, 4H) и 1,73-1,37 (м, 8H) м.д. ЖХМС RT=4,1 (M+1) 473,41, (M-1) 471,4.



652



649

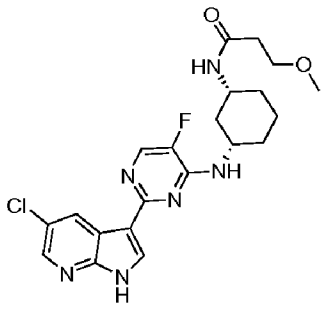
Гидрохлорид *N*-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]тетрагидрофуран-3-карбоксамида (652)

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,72 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,34 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,51-4,43 (м, 1H), 4,02-3,88 (м, 3H), 3,86-3,78 (м, 2H), 3,07-3,02 (м, 1H), 2,42 (д, J=7,5 Гц, 1H), 2,25 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,19-2,06 (м, 4H) и 1,79-1,35 (м, 4H) м.д.

ЖХМС RT=3,9 (M+1) 459,41, (M-1) 457,4.

(*S*)-тетрагидрофуран-3-ил (1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексилкарбамат (649)

ЖХМС RT=3,3 (M+1) 475,37, (M-1) 473,35.

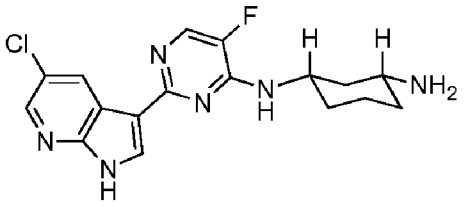


611

***N*-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-**

фторпиримидин-4-иламино)циклогексил)-3-метоксипропанамид (611)

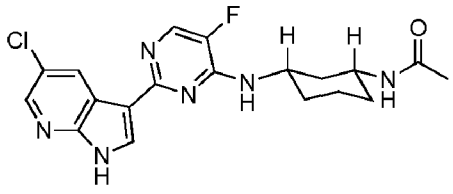
ЖХМС RT=2,0 (M+1) 447,4, (M-1) 445,4.



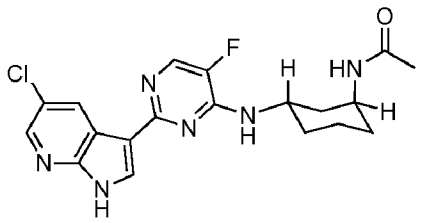
540

***N*-[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[5,4-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]циклогексан-цис-1,3-диамин (540)**

ЖХМС RT=1,4 (M+1) 361,5.



452



457

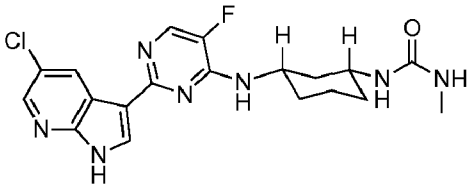
***N*-[*цис*-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]ацетамид (452)**

(получали исходя из цис/транс 1,3-диаминоциклогексана; отделяли с помощью ВЭЖХ от транс-диастереомера)

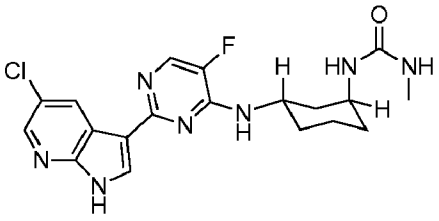
ЖХМС RT=1,3 (M+1) 403,1, (M-1) 401,1.

***N*-[*транс*-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]ацетамид (457)** (отделяли с помощью ВЭЖХ от цис-диастереомера)

ЖХМС RT=1,6 (M+1) 403,2, (M-1) 401,1.



455



458

1-[*цис*-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-3-метилмочевина (455)

(получали исходя из цис/транс 1,3-диаминоциклогексана; отделяли с помощью ВЭЖХ от транс-диастереомера)

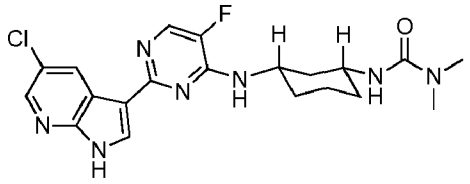
ЖХМС RT=1,7 (M+1) 416,2.

1-[*транс*-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-

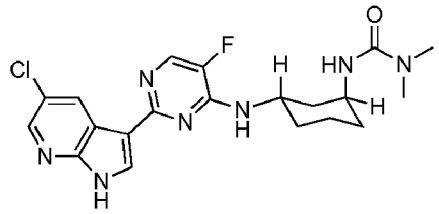
фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-3-метилмочевина (458)

(получали исходя из цис/транс 1,3-диаминоциклогексана; отделяли с помощью ВЭЖХ от цис-диастереомера)

ЖХМС RT=0,8 (M+1) 418,2, (M-1) 416,1.



456



459

3-[*цис*-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-1,1-диметилмочевина (456)

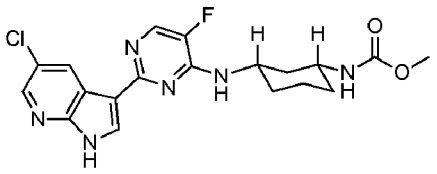
(получали исходя из цис/транс 1,3-диаминоциклогексана; отделяли с помощью ВЭЖХ от транс-диастереомера)

ЖХМС RT=1,5 (M+1) 432,2, (M-1) 430,2.

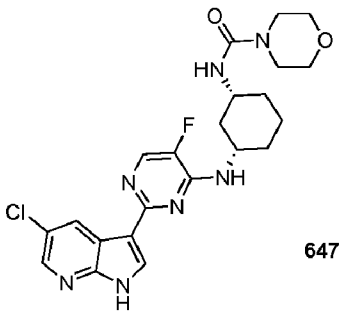
3-[*транс*-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-1,1-диметилмочевина (459)

(получали исходя из цис/транс 1,3-диаминоциклогексана; отделяли с помощью ВЭЖХ от цис-диастереомера)

ЖХМС RT=1,5 (M+1) 432,2, (M-1) 430,2.



514
(+/-)



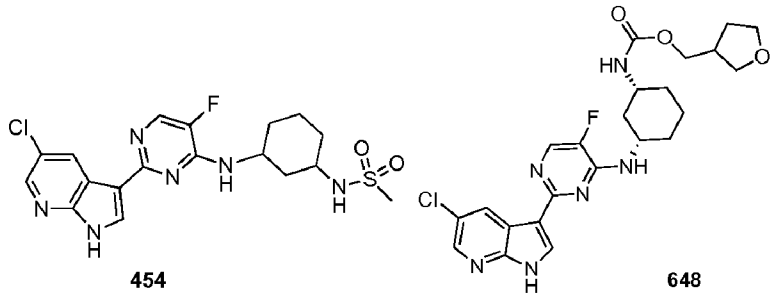
647

Метил-*цис*-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексилкарбамат (514) - (рацемическая цис-смесь получена исходя из цис-1,3-диаминоциклогексана)

ЖХМС RT=1,3 (M+1) 418,8.

***N*-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексил)морфолин-4-карбоксамид (647)**

ЖХМС RT=3,6 (M+1) 474,4, (M-1) 472,5.



454 648

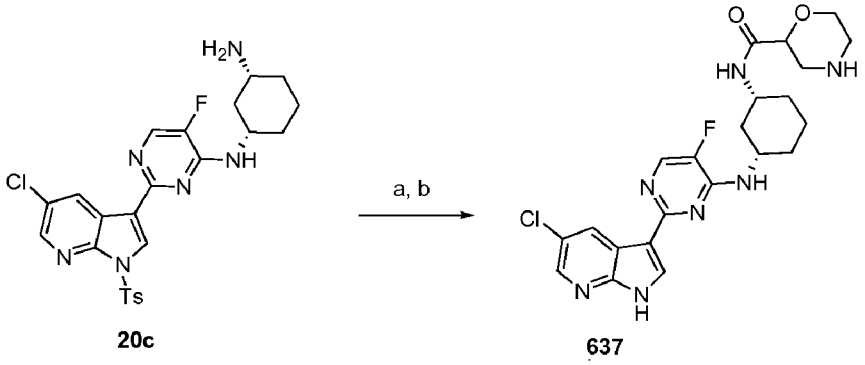
***N*-[3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]метансульфонамид (454)**

ЖХМС RT=1,6 (M+1) 439,1, (M-1) 437,1.

(Тетрагидрофуран-3-ил)метил (1*R*,3*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексилкарбамат (648)

ЖХМС RT=3,7 (M+1) 489,38, (M-1) 487,49.

Общая схема 22:



20c 637

(a) 4-трет-бутоксикарбонилморфолин-2-карбоновая кислота, EDC, HOBt, $^{i}Pr_2NEt$, CH_2Cl_2, комнатная температура; (b) CH_2Cl_2, ТФУ; (c) LiOH, 130°C, микроволновое излучение.

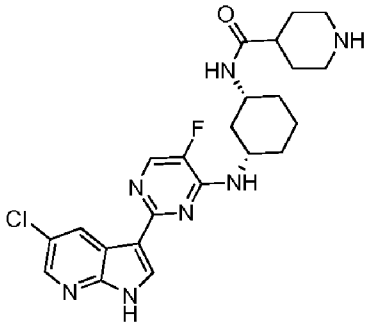
Получение бис-гидрохлорида *N*-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]морфолин-2-карбоксамида (637)

К раствору (1S,3R)-*N*1-[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]циклогексан-1,3-диамина (0,06 г, 0,12 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) добавляли 4-*трет*-бутоксикарбонилморфолин-2-карбоновую кислоту (40,4 мг, 0,17 ммоль), EDC (0,03 г, 0,14 ммоль), HOBt (0,02 г, 0,12 ммоль) и $^{i}Pr_2NEt$ (0,06 г, 0,47 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток

растворяли в CH_2Cl_2 (2 мл) и ТФУ (2 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученный раствор концентрировали в вакууме, растворяли в ТГФ (4 мл) и обрабатывали 1н водный раствор гидроксида лития (3,0 мл, 3,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали воздействием микроволнового излучения при температуре 130°C в течение 20 мин. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью ВЭЖХ, используя 5-70% MeOH/H_2O с 6 мМ HCl в течение 15 минут. Очищенные фракции концентрировали, чтобы получить бис-гидрохлорид *N*-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]морфолин-2-карбоксамида.

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,68 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,33 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,44-4,35 (м, 2H), 4,21 (д, J=12,2 Гц, 1H), 4,04-3,92 (м, 2H), 3,58 (д, J=12,3 Гц, 1H), 3,23-3,08 (м, 2H), 2,37 (д, J=8,1 Гц, 1H), 2,23 (д, J=11,1 Гц, 1H), 2,05 (д, J=9,7 Гц, 2H), 1,72 (м, 2H) и 1,59-1,44 (м, 2H) м.д.; ЖХМС RT=2,4 (M+1) 474,43, (M-1) 472,4.

Другие аналоги, которые могут быть получены тем же способом, каким получено соединение **637**, описаны ниже:



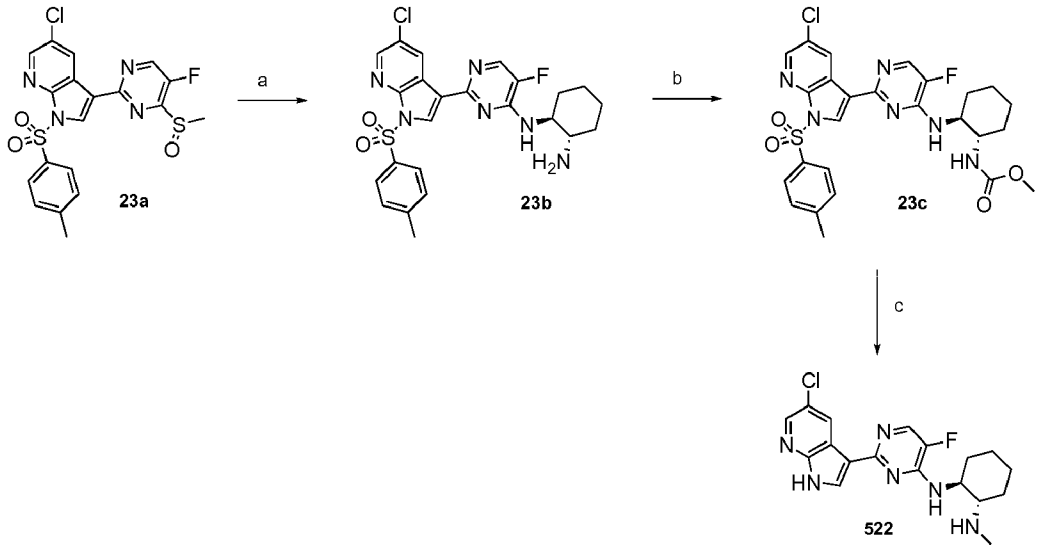
639

Бис-гидрохлорид *N*-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]пиперидин-4-карбоксамида (639)

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,66 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,31 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,43-4,36 (м, 1H), 3,98-3,91 (м, 1H), 3,43 (д, J=10,3 Гц, 2H), 3,03 (т, J=10,6 Гц, 2H), 2,60 (с, 1H), 2,38 (д, J=10,2 Гц, 1H), 2,21 (д, J=10,6 Гц, 1H), 2,07-1,92 (м, 6H) и 1,74-1,30 (м, 4H) м.д.

ЖХМС RT=2,4 (M+1) 472,46, (M-1) 470,4.

Общая схема 23



(1*S*,*2S*)-циклогексан-1,2-диамин, ТГФ, 120°C микроволновое излучение; (b) метилхлорформиат, $^{i}Pr_2NEt$, CH_2Cl_2; (c) $LiAlH_4$, ТГФ.

Получение (1*S*,*2S*)-*N*1-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)циклогексан-1,2-диамина (23b)

Раствор 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридина, **23a**, (0,50 г, 1,08 ммоль) в ТГФ (4 мл) обрабатывали (1*S*,2*S*)-циклогексан-1,2-диамином (0,27 г, 2,37 ммоль) и $^{i}Pr_2NEt$ (2,15 ммоль) при температуре 120°C в течение 10 минут. Смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH-CH_2Cl_2), чтобы получить желаемое промежуточное соединение в виде твердого вещества белого цвета (410 мг).

ЖХМС RT=2,2 (M+1) 515,5.

Получение метил (1*S*,*2S*)-2-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексилкарбамата (23c)

В смесь (1*S*,*2S*)-*N*1-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)циклогексан-1,2-диамина, **23b**, (0,18 г, 0,35 ммоль) в дихлорметане (4 мл) при комнатной температуре добавляли $^{i}Pr_2NEt$ (0,12 мл, 0,70 ммоль), затем метил

хлорформиат (0,03 мл, 0,37 ммоль). Спустя 35 минут смесь разбавляли EtOAc, тщательно промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме, что давало сырой продукт достаточно чистый для использования в следующей реакции.

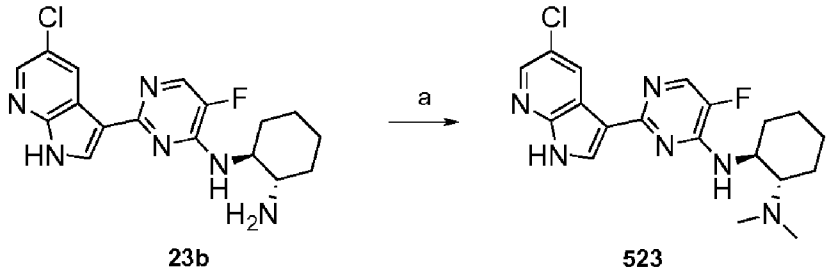
ЖХМС RT=4,1 (M+1) 573,4.

Получение (1*S*,2*S*)-*N*1-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-*N*2-метилциклогексан-1,2-диамина (522)

В перемешиваемый раствор метил (1*S*,2*S*)-2-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексилкарбамата, **23c**, (0,09 г, 0,16 ммоль) в ТГФ (3 мл) при комнатной температуре добавляли $LiAlH_4$ (0,06 г, 1,66 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 2 часов. Реакционную смесь гасили с помощью 0,06 мл KOH (5% водн.), затем водой (3×0,06 мл). Затем добавляли дополнительное количество Et_2O (6 мл) и перемешивание продолжали в течение 20 минут. Молочно-белую суспензию фильтровали и промывали EtOAc и лепешку на фильтре промывали дополнительным количеством EtOAc. Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, затем препаративной ТСХ, чтобы получить желаемый продукт в виде свободного основания, которое затем преобразовывали в HCl соль путем обработки HCl (4н в диоксане).

ЖХМС RT=1,7 (M+1) 375,5.

Общая схема 24:



23b **523**

(a) $NaCNBH_3$, $(CH_2O)_n$, HOAc, CH_3CN

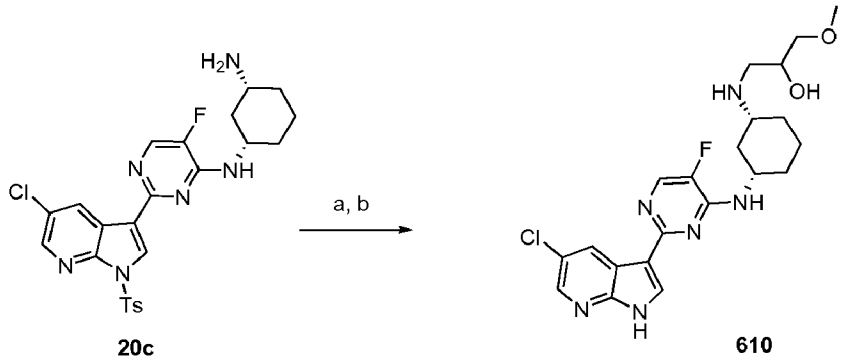
Получение (1*S*,2*S*)-*N*1-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-*N*2,*N*2-диметилциклогексан-1,2-

диамина (523)

В смесь (1*S*,*2S*)-*N*1-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)циклогексан-1,2-диамин, **23b**, (0,08 г, 0,22 ммоль) в ацетонитриле (1,6 мл) при комнатной температуре добавляли формальдегид (0,09 мл 37% масс./об., 1,11 ммоль), затем $NaCNBH_3$ (0,04 г, 0,56 ммоль). Образовывалась желеобразная смесь, и через 4 мин смесь опять становилась жидкой. Спустя 4 часа реакционную смесь гасили 5 мл 2н NaOH и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc и перемешивали до растворения всех твердых продуктов. Слой экстрагировали с помощью EtOAc несколько раз, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Хроматография на силикагеле (0-15% MeOH-CH_2Cl_2), затем препаративная ВЭЖХ давали желаемый продукт, который преобразовывали в соответствующую HCl соль с помощью HCl (4н в диоксане).

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,65 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,40 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,82-4,72 (м, 1H), 3,66-3,53 (м, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,33 (д, J=12,3 Гц, 2H), 2,10-1,97 (м, 2H) и 1,75-1,48 (м, 4H) м.д.; ЖХМС RT=1,7 (M+1) 389,5.

Общая схема 25:



20c **610**

(a) 2-(метоксиметил)оксиран, метанол, 130°C, микроволновое излучение; (b) LiOH, 130°C, микроволновое излучение.

Получение 1-[[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]амино]-3-метоксипропан-2-ола (610)

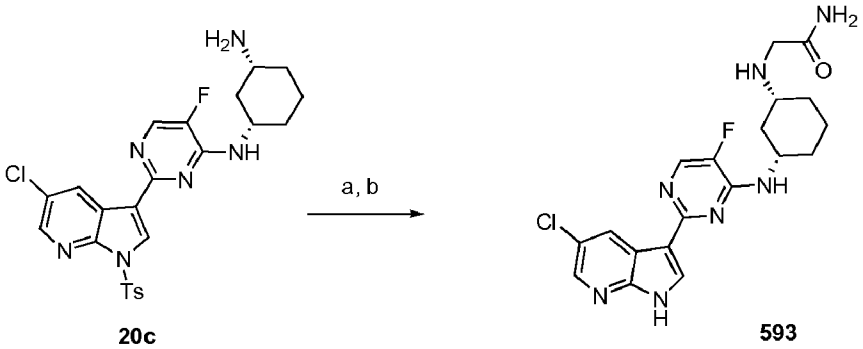
К раствору (1S,3R)-*N*1-[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]циклогексан-1,3-диамина, **20c**, (50 мг, 0,09 ммоль) в метаноле

(2 мл) добавляли 2-(метоксиметил)оксиран (9,4 мг, 0,11 ммоль) и реакционную смесь нагревали воздействием микроволнового излучения при температуре 140°C в течение 10 мин. Добавляли 1М водный LiOH (1,0 мл, 1,0 ммоль) и реакционную смесь нагревали воздействием микроволнового излучения при температуре 130°C в течение 10 мин.

Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью ВЭЖХ, используя 5-70% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФУ в течение 15 минут. Очищенные фракции концентрировали, вновь растворяли в MeOH и пропускали через колонку карбонат-PS, чтобы получить свободное основание желаемого продукта, 1-[[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]амино]-3-метоксипропан-2-ола, **610.**

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,85 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,98 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,20 (м, 1H), 3,82 (дд, J=3,9, 8,2 Гц, 1H), 3,55-3,45 (м, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,23-3,07 (м, 1H), 2,86-2,77 (м, 2H), 2,68-2,59 (м, 1H), 2,44 (д, J=10,9 Гц, 1H), 2,15 (д, J=9,8 Гц, 1H), 2,07-1,94 (м, 2H), 1,65-1,56 (м, 1H) и 1,42-1,17 (м, 3H) м.д.; ЖХМС RT=1,52 (M+1) 449,42.

Общая схема 26:



20c **593**

(a) 2-бромацетамид, Na_2CO_3, ДМФ, комнатная температура; (b) LiOH, 130°C, микроволновое излучение.

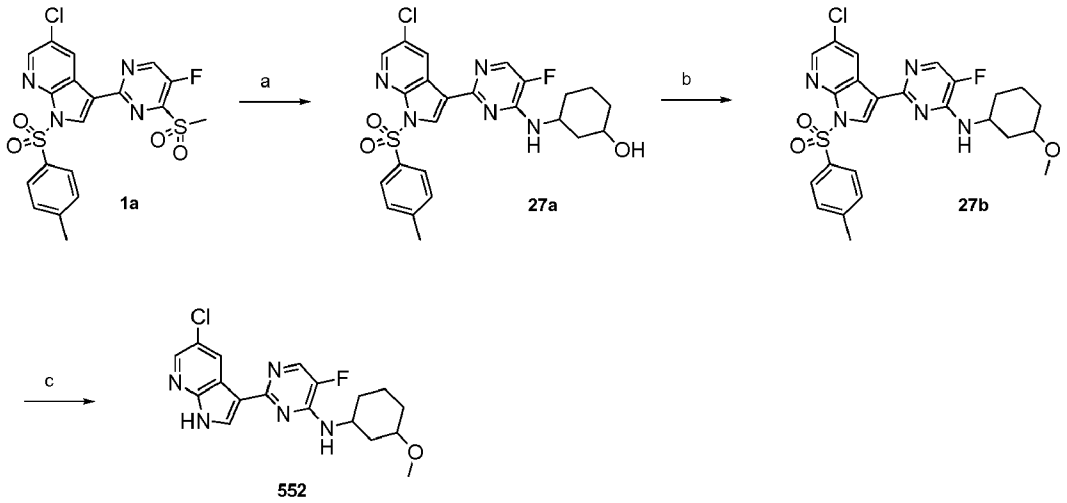
Получение 2-[[1R,3S)-3-[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексиламино]ацетамида (593)

К раствору (1S,3R)-*N*1-[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]циклогексан-1,3-диамина, **20c**, (0,050 г, 0,100 ммоль) в ДМФ

(2 мл) добавляли 2-бромацетамид (0,015 г, 0,100 ммоль) и Na_2CO_3 (0,021 г, 0,190 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 1М водный раствор гидроксида лития (2,0 мл, 2,0 ммоль) и реакционную смесь нагревали воздействием микроволнового излучения при температуре 130°C в течение 10 мин. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью ВЭЖХ, используя 5-70% CH_3CN/H_2O с 0,1% ТФУ в течение 15 минут. Очищенные фракции концентрировали, вновь растворяли в MeOH и пропускали через колонку карбонат-PS, чтобы получить свободное основание желаемого продукта, 2-[[1R,3S)-3-[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексиламино]ацетамида, **593.**

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,85 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,28-4,20 (м, 1H), 2,82-2,73 (м, 1H), 2,65 (с, 2H), 2,40 (д, J=10,2 Гц, 1H), 2,15 (д, J=8,5 Гц, 1H), 2,05-1,92 (м, 2H), 1,64-1,55 (м, 1H) и 1,44-1,12 (м, 3H) м.д.; ЖХМС RT=1,47 (M+1) 418,21.

Общая схема 27:



a) 3-Аминоциклогексанол, ^{i}Pr$_2$NEt, ТГФ, MW 130°C; b) Ag_2O, $CaSO_4$, CH_3I, комнатная температура; c) метоксид натрия, ТГФ.

Получение (*S*)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанола (27a)

К раствору 5-хлор-3-(5-фтор-4-(метилсульфонил)пиримидин-2-ил)-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина, **1a**, (1,09 г, 2,34 ммоль)

и 3-аминоциклогексанола (0,32 г, 2,82 ммоль) в ТГФ добавляли DIEA (0,60 г, 4,69 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре 130°C в условиях микроволнового излучения в течение 10 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с получением 550 мг желаемого продукта, **27a.**

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,88 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,40 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,12-8,07 (м, 3H), 7,32-7,28 (м, 2H), 5,70 (м, 1H), 4,35 (м, 1H), 4,10 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,32 (д, J=12,3 Гц, 1H), 2,0-1,95 (м, 2H), 1,70-1,45 (м, 4H).

Получение 2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1S)-3-метоксициклогексил)пиримидин-4-амина (27b)

К суспензии метилйодида (0,20 г, 0,41 ммоль) и 3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексанола, **27a**, (0,47 г, 2,04 ммоль) добавляли оксид серебра (0,578 г, 4,07 ммоль и сульфат кальция (0,28 г, 2,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 час. Смесь фильтровали через целит и полученный фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный сырой смесь очищали путем хроматографии на силикагеле с получением 120 мг желаемого продукта, **27b.**

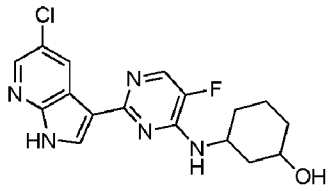
^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,88 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,4 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,13-8,06 (м, 3H), 7,30 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,00 (с, 1H), 4,42-4,32 (м, 1H), 3,60-3,50 (м, 1H), 3,4 (с, 3H), 2,4 (с, 3H), 2,25 (дд, J=3,4, 9,7 Гц, 1H), 2,00-1,84 (м, 3H), 1,75-1,60 (м, 3H), 1,60-1,50 (м, 1H).

Получение 2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-((1S)-3-метоксициклогексил)пиримидин-4-амина (552)

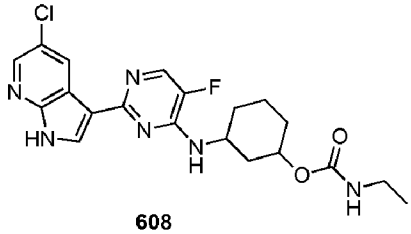
К раствору 2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фтор-*N*-(3-метоксициклогексил)пиримидин-4-амина, **27b**, (0,08 г, 0,15 ммоль) в ТГФ добавляли несколько капель NaOMe. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. В реакционную смесь добавляли этилацетат и насыщенный солевой раствор. Органическую фазу отделяли, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в CH_3CN/H_2O и смесь очищали с

помощью препаративной ВЭЖХ с получением 23 мг желаемого продукта, **552.**

^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,70 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,35(д, J=2,3 Гц, 1H), 8,25(д, J=5,4 Гц, 1H), 4,35 (м, 1H), 3,52 (м, 1H), 3,4 (с, 3H), 2,53 (д, J=12,1 Гц, 1H), 2,18 (д, J=11,4 Гц, 2H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,65-1,4 (м, 3H), 1,38-1,25 (м, 1H); ЖХМС RT=2,22 мин (M+1) 376,23



524



608

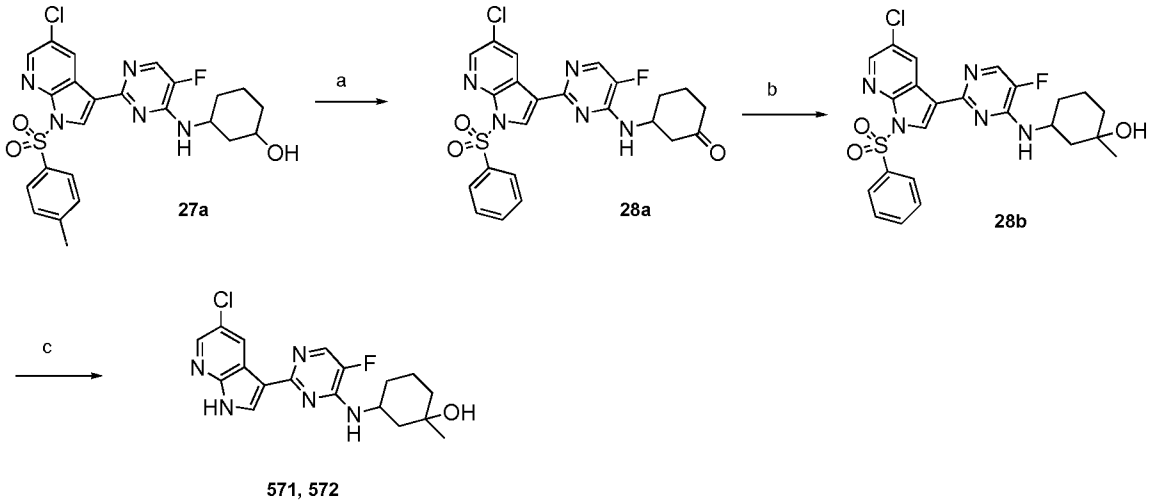
(3*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанол (524)

ЖХМС RT=2,0 (M+1) 362,48.

3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексил этилкарбамат (608)

ЖХМС RT=2,9 (M+1) 433,4.

Общая схема 28:



27a 28a 28b

571, 572

a) Перйодинан Десс-Мартина, CH_2Cl_2; b) CH_3MgBr, ТГФ; c) метоксид натрия, ТГФ.

Получение 3-(2-(5-хлор-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанона (28a)

К раствору 3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексанола, **27a,**

(0,54 г, 1,05 ммоль) в 20 мл CH_2Cl_2 добавляли перйодинан Десс-Мартина (0,62 г, 1,47 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 6 час. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (45% этилацетат/гексаны, градиент) с получением 430 мг желаемого продукта.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,66 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,31 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,05-8,02 (м, 3H), 7,24-7,19 (м, 2H), 2,99 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,56 (с, 1H), 2,85 (дд, J=4,7, 13,9 Гц, 1H), 2,50-2,40 (м, 3H), 2,40 (с, 3H), 1,95-1,80 (м, 2H), 1,70-1,50 (м, 2H).

Получение 3-(2-(5-хлор-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанола (28b)

В холодный (0°C) раствор 3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексанона, **28a**, (0,47 г, 0,92 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли бромид метилмагния (3,30 мл 1,4М раствора, 4,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором NH_4Cl. Органическую фазу отделяли, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Продукты очищали с помощью хроматографии на силикагеле с помощью DCM и метанола, два продукта элюировали с помощью 95% DCM и 5% метанола без разделения. Два диастереомера обрабатывали в виде смеси без дополнительной очистки.

ЖХМС (10-90% 3/5 мин (град/пробег) w/FA) показывал 2 пика желаемых продуктов. Пик 1: время удерживания = 4,04 мин (M+1: 530,42); пик 2: время удерживания = 4,18 мин (M+1: 530,45).

Получение (3*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанола (571 и 572)

К раствору 3-(2-(5-хлор-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанола, **28b**, в ТГФ добавляли несколько капель 25%-

го метоксида натрия при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным солевым раствором. Органическую фазу отделяли, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением двух диастереомеров.

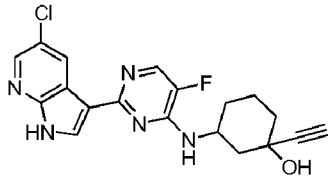
Диастереомер 1-**571**.

^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,78 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,30 (дд, J=5,6, 9,9 Гц, 1H), 4,85 (м, 1H), 2,25-1,95 (м, 3H), 1,86-1,6 (м, 4H), 1,40-1,3 (м, 2H), 1,3 (с, 3H); ЖХМС RT 2,39 (M+1) 376,42.

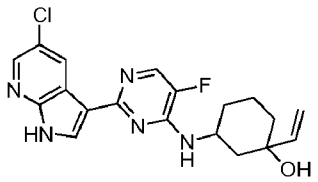
Диастереомер 2-**572**.

^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) 8,66 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,55 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,258 (дд, J=5,6, 9,5 Гц, 1H), 4,6 (с, 1H), 2,00-1,50 (м, 9H), 1,30 (с, 3H);

ЖХМС RT 1,97 (M+1) 376,41.



617, 618



627, 628

3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-этинилциклогексанол (617 и **618)**

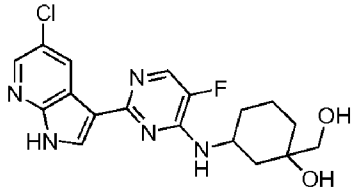
Диастереомер 1-**617**: ЖХМС RT=3,6 (M+1) 386,4.

Диастереомер 2-**618**: ЖХМС RT=3,2 (M+1) 386,3.

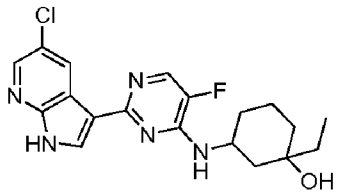
3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-винилциклогексанол (627 и **628)**

Диастереомер 1-**627**: ЖХМС RT=4,0 (M+1) 388,4.

Диастереомер 2-**628**: ЖХМС RT=3,7 (M+1) 388,4.



646



626

3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-

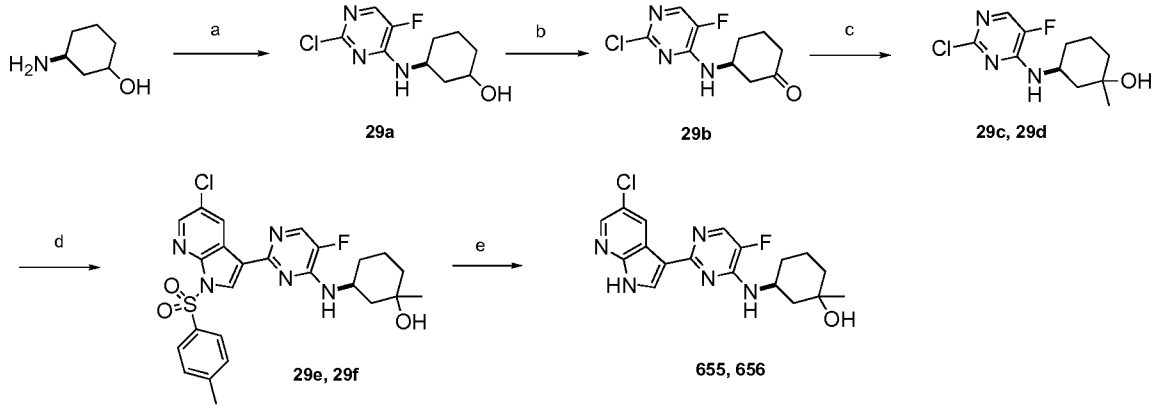
фторпиримидин-4-иламино)-1-(гидроксиметил)циклогексанол (646)

ЖХМС RT=3,4 (M+1) 392,4.

3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-этилциклогексанол (626)

ЖХМС RT=4,1 (M+1) 390,4.

Общая схема 29



Получение (3*S*)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанола (29a)

Исходный рацемический спирт, (3*S*)-3-аминоциклогексанол, получали в сооответствии со способом, описанным Bernardelli, P., Bladon, M., Lorthiois, E., Manage, A., Vergne, F. и Wrigglesworth, R., *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 1451-1455.

(3*S*)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанол получали в соответствии со способом, описанным для получения соединения **16a**, используя (3*S*)-3-аминоциклогексанол, что давало желаемый продукт, **29a**, в виде твердого вещества.

Получение (*S*)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанона (29b)

В 700 мл раствора в DCM 7,9 г (32,16 ммоль) (3S)-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]циклогексанола, **29a**, (7,90 г, 32,16 ммоль) в CH_2Cl_2 (700 мл) добавляли реактив Десс-Мартина (17,73 г, 41,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов до тех пор, пока анализ ТСХ не показывал, что реакция завершалась. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и полученный фильтрат промывали 200 мл насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и 200 мл насыщенного солевого раствора. Органическую фазу сушили $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении.

Продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (50% EtOAc/гексаны) с получением 7,3 г желаемого продукта, **29b** (93%-й выход).

^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,96-7,93 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,57-4,48 (м, 1H), 2,87 (дд, J=4,8, 14,0 Гц, 1H), 2,51-2,23 (м, 4H), 2,12-2,02 (м, 1H); ЖХМС RT=2,97 (M+1) 244,26.

Получение (3*S*)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанола (29c, 29d)

К раствору (3S)-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]циклогексанона (1,83 г, 7,49 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли бромид метилмагния (21,4 мл 1,4М раствора, 29,96 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором и сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Два пятна разделяли путем хроматографии на силикагеле (колонка со 120 г силикагеля).

Фракция-1 (29c): ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,81 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J=0,5 Гц, H), 4,47 (кв, J=3,8 Гц, 1H), 1,92-1,87 (м, 2H), 1,82-1,77 (м, 1H), 1,69 (дд, J=4,2, 14,0 Гц, 2H) и 1,56-1,48 (м, 4H) м.д.; ЖХМС RT=3,43 (M+1) 260,3.

Фракция-2 (29d): ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,87 (д, J=2,8 Гц, H), 7,28 (с, H), 4,95 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,45-4,33 (м, 1H), 2,17 (с, H), 2,12-2,06 (м, 1H), 1,93-1,78 (м, 1H), 1,71 (дд, J=3,1, 5,6 Гц, 2H), 1,39-1,25 (м, 4H) и 1,19-1,05 (м, 1H) м.д.; ЖХМС RT=3,10 (M+1) 260,29.

Получение (3*S*)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанола (29e, 29f)

Дегазировали с помощью азота раствор 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридина (1,46 г, 3,37 ммоль), (3*S*)-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]-1-метилциклогексанола, **29c**, (0,72 г, 2,81 ммоль) и Na_2CO_3 (4,21 мл 2М раствора, 8,433 ммоль)

в диметоксиэтане (15 мл) в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли палладий тетракис-трифенилфосфан (0,16 г, 0,14 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре 130°C в аппарате Q-tube в течение 45 минут. Реакционную смесь фильтровали через слой из 1 см силикагеля и 2 см целита. Продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc) с получением желаемого продукта, **29e** (63%-й выход).

^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,81 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,10 (д, J=8,3 Гц, 2H), 8,04 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,85 (д, J=5,7 Гц, H), 4,58 (т, J=3,7 Гц, 1H), 2,39 (с, H), 1,98-1,93 (м, 2H), 1,86 (д, J=4,0 Гц, 2H), 1,72-1,56 (м, 5H), 1,36 (д, J=3,8 Гц, 3H) и 1,30-1,26 (м, 1H) м.д.

ЖХМС RT=4,62 (M+1) 530,4.

Диастереомер, **29f**, получали в соответствии с тем же способом, что и для получения **29e**, заменяя **29d** в качестве исходного продукта в реакции конденсации Сузуки.

^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,89 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,39 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,09 (т, J=8,4 Гц, 2H), 8,08 (с, 1H), 7,29 (д, J=8,2 Гц, 2H), 4,89 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,55 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,24 (т, J=1,8 Гц, 2H), 2,02-1,93 (м, 1H), 1,77 (т, J=3,3 Гц, 2H), 1,46-1,33 (м, 5H) и 1,29-1,15 (м, 1H) м.д.

ЖХМС RT=4,36 (M+1) 530,3.

Получение (3*S*)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанола (655, 656)

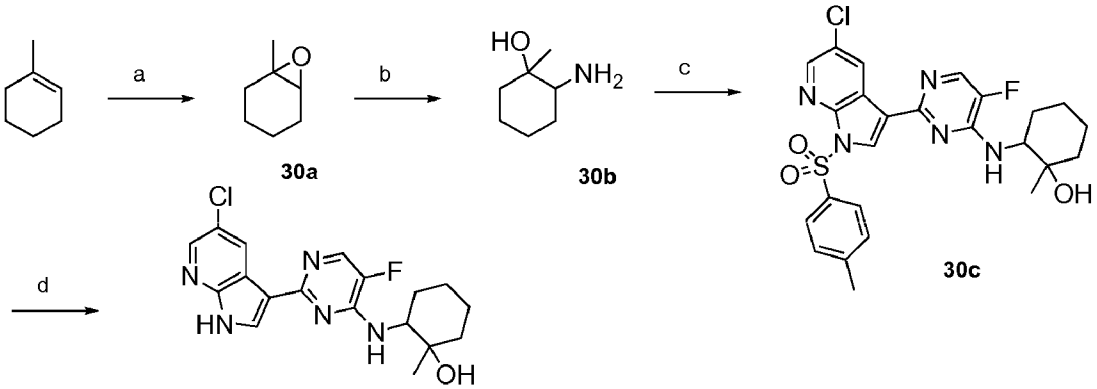
К раствору (3*S*)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-метилциклогексанола, **29f**, (2,85 г, 5,38 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли 1,5 мл 25% масс./масс. раствора метоксида натрия при комнатной температуре. Реакционную смесь сразу подавали на анализ ЖХ/МС. Анализ ЖХ/МС показывал, что реакция завершалась. Реакционную смесь разбавляли 200 мл EtOAc и органическую фазу дважды промывали насыщенным водным

раствором $NaHCO_3$ и затем дважды насыщенным солевым раствором. Органическую фазу сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (80 г силикагеля, 5% $MeOH/CH_2Cl_2$) с получением 1,7 г желаемого продукта. Полученный продукт растворяли в 70 мл ТГФ, к нему добавляли 1,8 мл 5М HCl/IPA. Полученную суспензию перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 1,7 г желаемого продукта, **655** в виде HCl соли.

^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 9,54 (с, 1H), 8,86 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,04 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,28 (с, H), 6,66 (с, 1H), 4,62-4,59 (м, 1H), 1,96-1,88 (м, 4H), 1,81 (дд, J=4,5, 14,9 Гц, 1H) и 1,68-1,57 (м, 6H) м.д.; ЖХМС RT=4,01 (M+1) 376,4.

Соответствующий диастереомер, **656**, может быть получены таким же образом.

Общая схема 30



(a) mCPBA, CH_2Cl_2; (b) NH_4OH, вода, 50°C, 72 часа; (c) 5-хлор-3-(5-фтор-4-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил)-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин, $^iPr_2NEt$, ДМФ, 90°C, 17 часов; (d) 1н LiOH, ТГФ, микроволновое излучение, 120°C, 10 мин.

Получение 1-метил-7-оксабицикло[4,1,0]гептана (30a)

В холодный (0°C) раствор 1-метилциклогексена (3,0 г, 31,2 ммоль) в CH_2Cl_2 (150 мл) добавляли mCPBA (8,4 г, 48,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью эфира. Органическую фазу

опять промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта в виде масла, которое использовали без дополнительной очистки.

Получение 2-амино-1-метилциклогексанола (30b)

К раствору 1-метил-7-оксабицикло[4,1,0]гептана, **30a**, (1,0 г, 7,1 ммоль) в воде добавляли гидроксид аммония (6,0 мл, 154,1 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение 48 часов. Смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc и затем дважды 20%MeOH/$CHCl_3$. Органические фазы сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме, чтобы получить желаемый продукт, **30b**, в виде аморфного твердого вещества белого цвета.

^{1}H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 2,44 (дд, J=3,4, 10,8 Гц, 1H), 1,64-1,45 (м, 4H), 1,28-1,01 (м, 4H) и 0,97 (с, 3H) м.д.

Получение 2-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанола (30c)

К раствору 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридина, **1a**, (0,97 г, 2,09 ммоль) и 2-амино-1-метилциклогексанола, **30b**, (0,40 г, 3,13 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли ^{i}Pr$_2$NEt (0,73 мл, 4,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре 90°C в течение 17 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли насыщенным водным раствором NaCl. Водную фазу дважды экстрагировали EtOAc. Органические фазы дважды промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc/гексаны-вводимый вместе с CH_2Cl_2) с получением желаемого продукта, **30c**, в виде твердого вещества белого цвета.

^{1}H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 9,00 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,49 (дд, J=2,4, 10,3 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,23 (д, J=4,1 Гц, 1H), 8,10-8,01 (м, 2H), 7,52-7,43 (м, 2H), 7,21 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,28 (с, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,78-1,50 (м, 6H), 1,34 (м, 2H) и 1,15 (с, 3H).

ЖХМС RT=4,1 (M+1) 530,6.

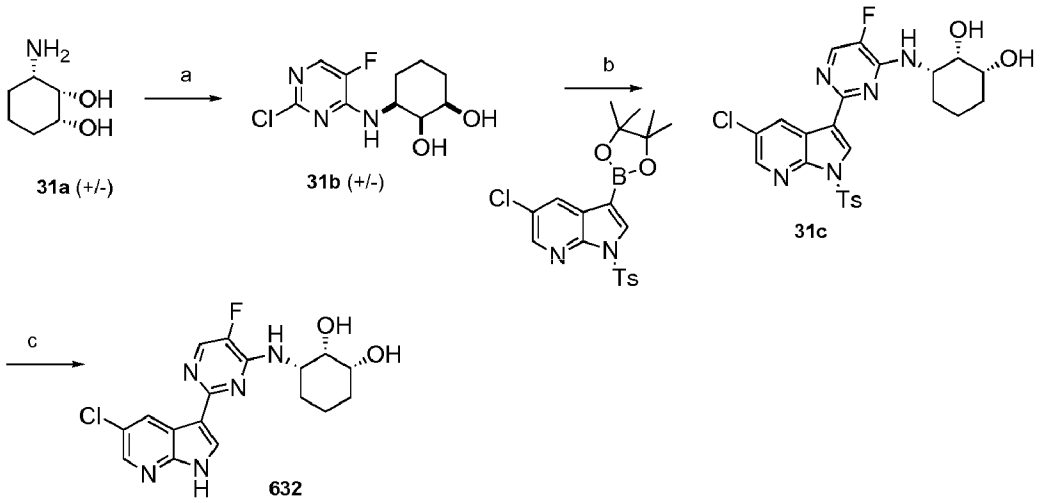
Получение 2-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-

фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанола (562 и 563)

К раствору 2-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-метилциклогексанола, **30c**, (0,41 г, 0,77 ммоль) в ТГФ добавляли 1М раствор LiOH. Реакционную смесь нагревали воздействием микроволнового излучения при 120°C в течение 5 минут. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали с помощью EtOAc и затем дважды смесью 10% MeOH/CH_2Cl_2. Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (5-20% MeOH:CH_2Cl_2) с получением твердого продукта белого цвета в виде смеси транс-энантиомеров. Два транс-энантиомера разделяли посредством хиральной препаративной ВЭЖХ с получением **562** и **563**.

Энантиомер 1-**563**: ^{1}H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,56 (с, 1H), 4,31 (дд, J=5,9, 8,6 Гц, 1H), 1,89-1,35 (м, 8H) и 1,17 (с, 3H); ЖХМС RT=2,5 (M+1) 376,4.

Общая схема 31:



(a) 2,4-дихлор-5-фторпиримидин, ацетонитрил/изопропанол, кипячение с обратным холодильником 1,5 часа; (b) 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин, $Pd(PPh_3)_4$, 2M Na_2CO_3, ацетонитрил, 120°C микроволновое излучение 15 мин; (c) TBAF, ТГФ.

Получение (1R,2*S*,3*S*)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-

иламино)циклогексан-1,2-диола (31b)

Исходный рацемический диол, **31a**, (1R,2*S*,3*S*)-3-аминоциклогексан-1,2-диол, получали в соответствии со способом, описанным в Org. Bio. Chem. (2008) *6*, 3751 и 3762, Davies, *et al*. К раствору рацемического диола **31a** (0,66 г, 5,00 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) и изопропаноле (5 мл) добавляли 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (0,84 г, 5,03 ммоль) и $^{i}Pr_2NEt$ (3,25 г, 4,38 мл, 25,20 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали при 100°C в течение 90 минут и затем концентрировали досуха. Сырой продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (40%-100% EtOAc/гексан) с получением рацемата, который затем очищали разделением с помощью хиральной ВЭЖХ с получением соединения **31b** (0,26 г) в виде твердого вещества белого цвета.

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOH-*d*4) δ 7,80 (с, 1H), 4,60 (с, 6H), 4,10 (м, 1H), 3,80 (с, 1H), 3,60 (м, 1H), 3,20 (с, 1H), 3,15 (с, 2H), 1,50-1,70 (м, 5H), 1,20 (м, 1H) м.д.

ЖХМС RT=2,8 (M+1) 262,0, (M-1) 260,1.

Получение (1R,2*S*,3*S*)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексан-1,2-диола (31c)

В обескислороженный раствор 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридина (0,22 г, 0,51 ммоль) и (1R,2*S*,3*S*)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексан-1,2-диола, **31b**, (0,08 г, 0,24 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли 2М раствор карбоната натрия (0,45 мл 2М раствора, 0,894 ммоль) и Pd(PPh3)4 (34,5 мг, 0,030 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали при 120°C в течение 15 минут в условиях микроволнового излучения. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через флоризил. Раствор концентрировали с получением сырого продукта и очищали посредством хроматографии на силикагеле (от DCM до 20% MeOH/DCM) с получением соединения **31c** (0,11 г) в виде твердого продукта розового цвета.

ЖХМС RT=3,8 (M+1) 532,2, (M-1) 530,2.

Получение (1R,2*S*,3*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-

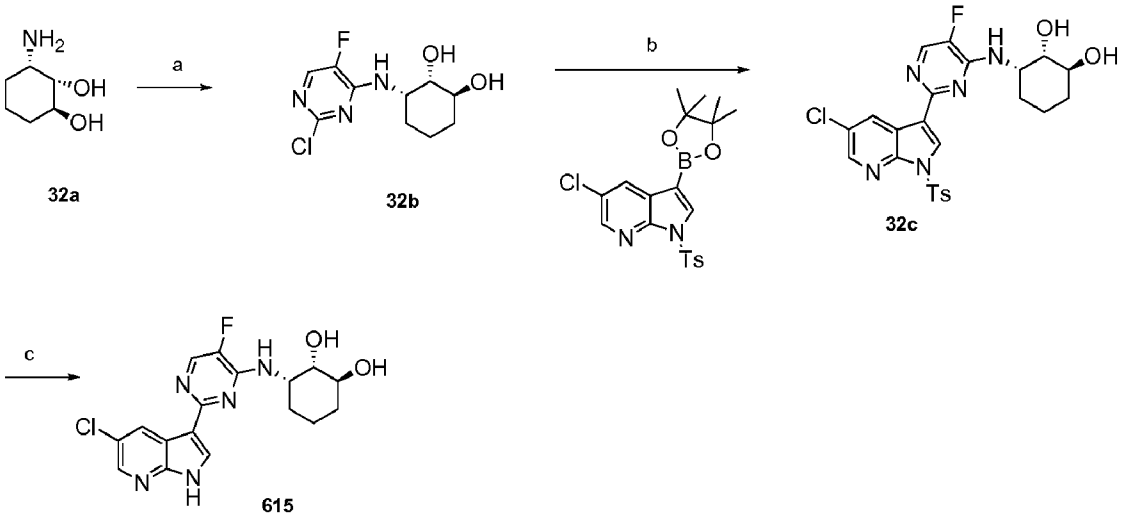
***b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексан-1,2-диола (632)**

К раствору (1R,2*S*,*3S*)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексан-1,2-диола, **31c**, (0,11 г, 0,21 ммоль) в ТГФ добавляли TBAF (0,23 г, 0,84 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 1 час, гасили 1н HCl (1 мл) и очищали посредством обращеннофазовой хроматографии (5-70% MeCN/H_2O с 0,1% ТФУ). Продукт обессоливали на бикарбонатном картридже SPE, концентрировали досуха и затем растирали в MeOH с получением 18 мг соединения **632.**

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOH-*d*4) δ 8,42 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 4,15 (м, 1H), 3,95 (м, 1H), 3,70 (м, 1H), 1,75 (м, 5H), 1,50 (м, 1H) м.д.

ЖХМС RT=3,0 (M+1) 378,2, (M-1) 376,0.

Общая схема 32:



(a) 2,4-дихлор-5-фторпиримидин, ацетонитрил, изопропанол, кипячение с обратным холодильником в течение 1,5 часов; (b) 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин, $Pd(PPh_3)_4$, 2M Na_2CO_3, ацетонитрил, 120°C микроволновое излучение, 15 мин; (c) TBAF, ТГФ

Получение (1*S*,*2S*,*3S*)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексан-1,2-диола (32b)

Исходный рацемический диол, **32a**, (1*S*,*2S*,*3S*)-3-аминоциклогексан-1,2-диол, получали в соответствии со способом,

описанным в Org. Bio. Chem. (2008) *6*, 3751 и 3762, Davies, *et al.*

В соответствии со способом, описанным для соединения **632**, за исключением того, что использовали рацемат диола **32a** (0,07 г, 0,53 ммоль), получали соединение **32b** (0,03 г, 0,11 ммоль) в виде твердого вещества белого цвета.

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOH-*d*4) δ 7,90 (с, 1H), 4,45 (м, 1H), 3,80 (с, 1H), 3,62 (с, 1H), 1,40-1,80 (м, 6H), 0,85 (м, 1H) м.д.

ЖХМС RT=2,7 (M+1) 262,0.

Получение (1*S,2S,3S*)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло [2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексан-1,2-диола (32c)

В соответствии со способом, описанным для соединения **31c**, за исключением того, что использовали соединение **32b** (0,03 г, 0,11 ммоль), получали соединение **32c** (0,06 г, 0,11 ммоль).

ЖХМС RT=3,9 (M+1) 532,2, (M-1) 530,3.

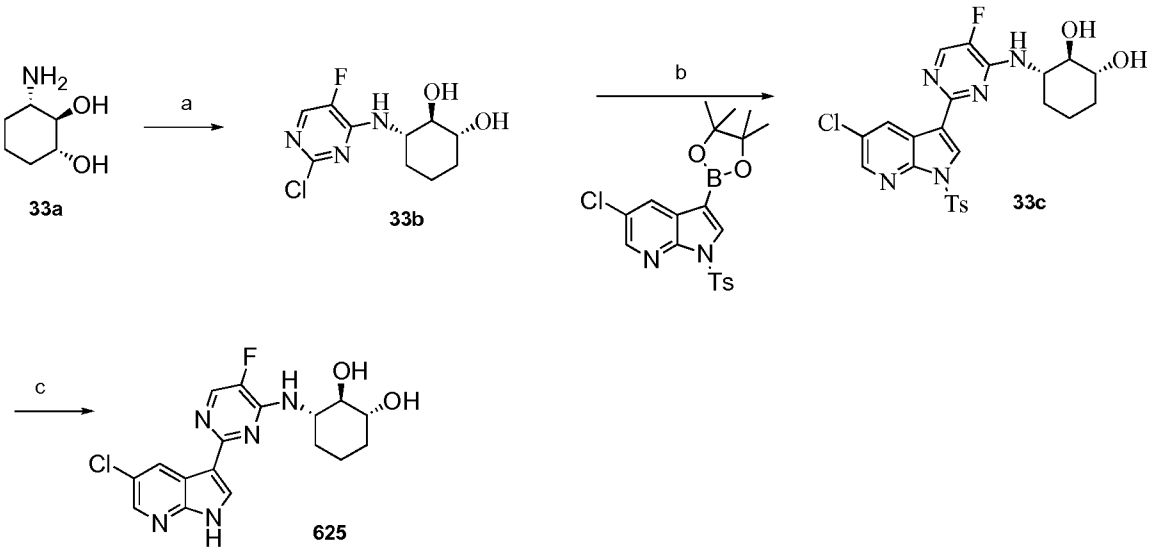
Получение (1*S,2S,3S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло [2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексан-1,2-диола (615)

В соответствии со способом, описанным для соединения **624**, за исключением того, что использовали соединение **32c** (0,06 г, 0,11 ммоль), получали соединение **615** (0,015 г, 0,035 ммоль) в виде твердого вещества белого цвета.

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOH-*d*4) δ 8,83 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 4,00 (ушир.с, 2H), 0,60-0,90 (м, 4H), 0,50 (м, 2H) м.д.

ЖХМС RT=3,7 (M+1) 378,3, (M-1) 376,3.

Общая схема 33



(a) 2,4-дихлор-5-фторпиримидин, ацетонитрил, изопропанол, кипячение с обратным холодильником в течение 1,5 часов; (b) 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин, $Pd(PPh_3)_4$, 2M Na_2CO_3, ацетонитрил, 120°C микроволновое излучение, 15 мин; (c) TBAF, ТГФ.

Получение (1R,2R,3*S*)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексан-1,2-диола (33b)

Исходный рацемический диол, **33a**, (1R,2R,3*S*)-3-аминоциклогексан-1,2-диол, получали в соответствии со способом, описанным в Org. Lett. (2009) *6*, 1333, Davies, *et al.*

В соответствии со способом, описанным для соединения **632**, за исключением того, что использовали рацемат диола **33a** (0,13 г, 1,01 ммоль), получали соединение **33b** (0,14 г, 0,53 ммоль) в виде твердого вещества белого цвета.

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOH-d4) δ 7,90 (с, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,70-3,80 (м, 0,6H), 1,95 (ушир.с, 2,5H), 1,70 (м, 1,6H), 1,30-1,60 (м, 5,4H) м.д.; ^{13}C-АРТ ЯМР (300 МГц, MeOH-d4) δ 148,6, 145,2, 140,0, 139,8, 78,9, 75,2, 55,4, 49,15 (м, MeOH-d4), 33,9, 31,9, 22,4 м.д.

ЖХМС RT=2,4 (M+1) 262,0, (M-1) 260,1.

Получение (1R,2R,3*S*)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло [2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексан-1,2-диола (33c)

В соответствии со способом, описанным для соединения **31c**,

за исключением того, что использовали соединение **33b** (0,07 г, 0,26 ммоль), получали соединение **33c** (0,008 г, 0,015 ммоль). DME использовали в качестве растворителя, не ацетонитрил. ЖХМС RT=4,2 (M+1) 532,3, (M-1) 530,3.

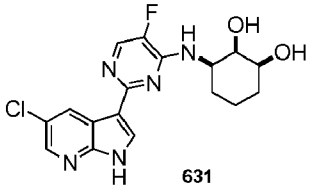
Получение (1R,2R,3*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло [2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексан-1,2-диола (625)

В соответствии со способом, описанным для соединения **624**, за исключением того, что использовали соединение **33c** (0,008 г, 0,015 ммоль), получали соединение **625** (0,005 г, 0,012 ммоль).

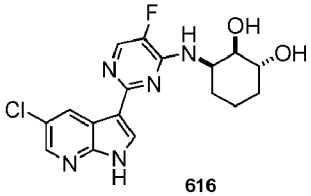
^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOH-d4) δ 8,80 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 4,5 (м, 1H), 3,55 (м, 2H), 2,12 (м, 2H), 1,95 (м, 1H), 1,61 (м, 2H), 1,58 (м, 1H) м.д.

ЖХМС RT=2,4 (M+1) 378,2, (M-1) 376,2.

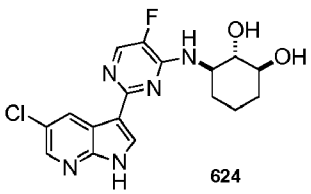
Следующие соединения, **631**, **616** и **624**, представляют собой энантиомеры **632**, **615** и **625** и могут быть получены путем выделения с помощью хиральной препаративной хроматографии ВЭЖХ из их соответствующих энантиомерных смесей.



631

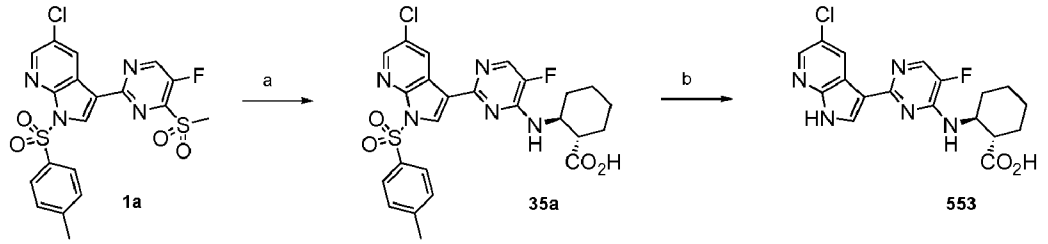


616



624

Общая схема 35



1a 35a 553

(a) (*1S,2S*)-2-аминоциклогексанкарбоновая кислота, ^{i}Pr$_2$NEt, Na_2CO_3, ТГФ-CH_3CN (3:1), 135°C микроволновое излучение; (b) 1н LiOH, ТГФ, микроволновое излучение, 120°C; (c) 4н HCl-диоксан, EtOH, 70°C.

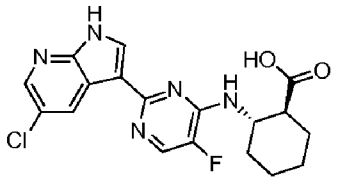
Получение (1*S,2S*)-2-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоновой кислоты

(553)

Смесь 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфонилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридина, **1a**, (0,49 г, 1,05 ммоль), (1*S*,2*S*)-2-аминоциклогексанкарбоновой кислоты (0,30 г, 2,10 ммоль), свежеосажденного Na_2CO_3 (0,22 г, 2,10 ммоль) и $^{i}Pr_2NEt$ (0,37 мл, 2,10 ммоль) в ТГФ (10 мл) и CH_3CN (2 мл) нагревали в герметично закрытом сосуде при 130°C в течение 30 минут в условиях микроволнового излучения. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 1н раствор LiOH (3,1 мл, 3,1 ммоль) и смесь перемешивали при температуре 120°C в течение 10 минут в условиях микроволнового излучения. Смесь подкисляли с помощью 1н HCl до установления pH 2 при энергичном перемешивании. Образованный новый твердый продукт собирали путем вакуумной фильтрации. Твердый продукт промывали небольшим количеством воды и EtOAc. Твердый продукт сушили в вакууме с получением желаемого соединения.

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,89 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,75 (м, 1H), 2,75-2,66 (м, 1H), 2,25-2,16 (м, 2H), 1,99-1,89 (м, 2H), 1,71-1,29 (м, 4H) м.д.; ЖХМС RT=2,0 мин, (M+H) 390,4.

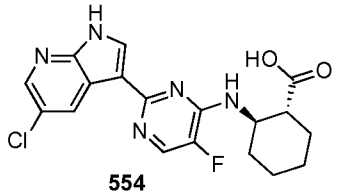
Другие аналоги, которые могут быть получены тем же способом, каким получено соединение **553**, описаны ниже:



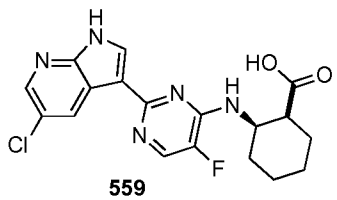
541
(+/-)

***транс*-2-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоновая кислота (541)**

ЖХМС RT=2,4 мин, (M+H) 390,5.



554
(+/-)



559
(+/-)

(1R,2R)-2-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоновая кислота (554)

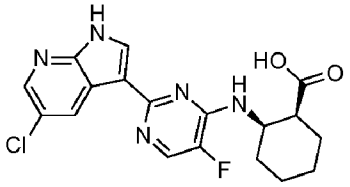
^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,89 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,77 (м, 1H), 2,75-2,66 (м, 1H), 2,24-2,17 (м, 2H), 1,94-1,89 (м, 2H) и 1,74-1,36 (м, 4H) м.д.

ЖХМС RT=2,3 мин, (M+H) 390,4.

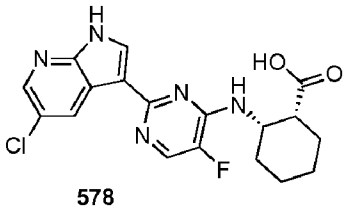
***Цис*-2-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоновая кислота (559)**

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,38-8,35 (м, 2H), 8,24 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,70-4,62 (м, 1H), 3,25-3,17 (м, 1H), 2,32 (м, 1H), 2,14-1,80 (м, 4H) и 1,68-1,54 (м, 3H) м.д.

ЖХМС RT=2,3 мин, (M+H) 389,8.



579



578

(1S,2R)-2-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоновая кислота (579)

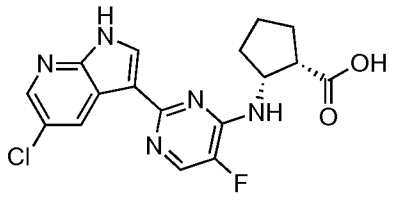
^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,52 (с, 1H), 8,68 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2,5 Гц, 2H), 8,30 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 4,53 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,15-2,07 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,81-1,76 (м, 3H) и 1,51 (м, 3H) м.д.

ЖХМС RT=2,9 мин, (M+H) 390,4.

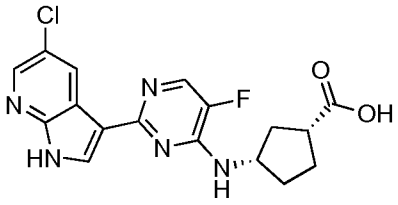
(1R,2S)-2-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоновая кислота (578)

1H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,51 (с, 1H), 8,68 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2,3 Гц, 2H), 8,29 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 4,53 (с, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,79 (м, 3H) и 1,51 (м, 3H) м.д.

ЖХМС RT=2,8 мин, (M+H) 390,4.



558
(+/-)



566

***Цис*-2-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклопентанкарбоновая кислота (558)**

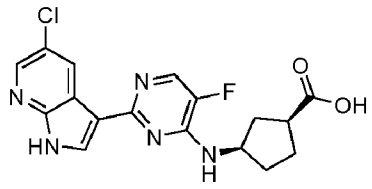
^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,33 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,25 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,98 (дд, J=7,2 Гц, 1H), 2,27-2,03 (м, 5H) и 1,86-1,76 (м, 1H) м.д.

ЖХМС RT=2,5 мин, (M+H) 376,2.

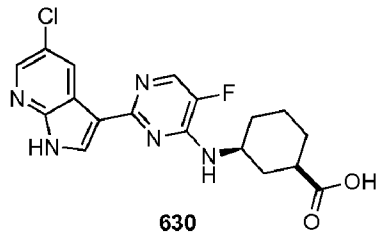
(1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклопентанкарбоновая кислота (566)

^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,42 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (м, 2H), 8,22 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 4,56-4,49 (м, 1H), 2,87 (дд, J=8,4, 25,0 Гц, 1H), 2,87 (с, 1H), 2,42-2,33 (м, 1H), 2,15-2,04 (м, 1H), 2,00-1,85 (м, 3H) и 1,81-1,70 (м, 1H) м.д.

ЖХМС RT=2,3 мин, (M+H) 376,4.



565



630

(1S,3R)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклопентанкарбоновая кислота (565)

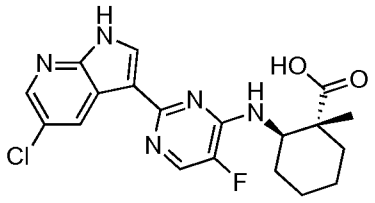
^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,48 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,35-8,31 (м, 2H), 8,26 (д, J=4,3 Гц, 2H), 8,02 (с, 1H), 4,57-4,44 (м, 1H), 2,87 (квин, J=8,3 Гц, 1H), 2,39-2,32 (м, 1H), 2,15-2,05 (м, 1H), 2,00-1,86 (м, 3H) и 1,82-1,70 (м, 1H) м.д.

ЖХМС RT=2,4 мин, (M+H) 376,4.

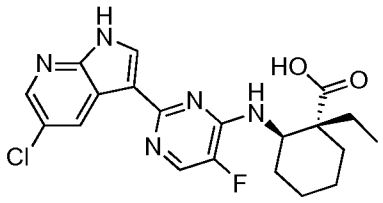
(1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоновая кислота (630)

Соединение **630** получали таким же образом, исходя из промежуточного соединения **18c**, путем удаления защитной Cbz-группы и взаимодействия с промежуточным соединением 1a, с последующим удалением тозильной защитной группы.

ЖХМС RT=3,2 мин, (M+H) 390,4, (M-H) 388,1.



582
(+ / -)



585, 586
(+ / -)

***Транс*-2-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанкарбоновая кислота (582)**

^{1}H ЯМР (300,0 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,46 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,32-8,28 (м, 3H), 7,10 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,27-4,20 (м, 1H), 2,26 (д, J=10,1 Гц, 1H), 1,93 (м, 1H), 1,83 (м, 1H), 1,68-1,59 (м, 3H), 1,36 (м, 2H) и 1,24 (с, 3H) м.д.

ЖХМС RT=3,2 мин, (M+H) 404,4.

Рацемическая *транс*-2-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-этилциклогексанкарбоновая кислота (586)

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,93 (с, 1H), 8,85 (м, 2H), 8,93-8,87 (м, 1H), 8,31 (дд, J=4,5, 1,2 Гц, 2H), 8,31 (дд, J=4,5, 1,2 Гц, 2H), 8,30 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,19 (д, J=5,0 Гц, 1H), 5,26-5,20 (м, 1H), 3,37 (дд, J=3,3 Гц, 1,6, 2H), 3,33 (ддт, J=6,6, 3,3, 1,6 Гц, 118H), 2,11 (дд, J=8,0, 5,8 Гц, 2H), 1,80 (тдд, J=21,2, 18,9, 11,6 Гц, 8H), 1,63-1,54 (м, 3H), 0,86 (кв, J=7,4 Гц, 4H) м.д.

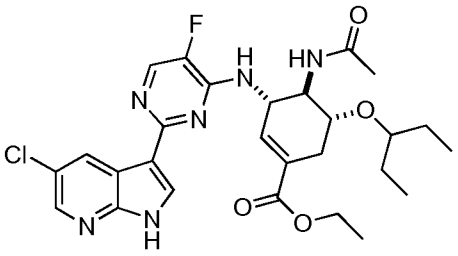
ЖХМС RT=2,9 мин, (M+H) 418,4.

Рацемическая *цис*-2-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-этилциклогексанкарбоновая кислота (585)

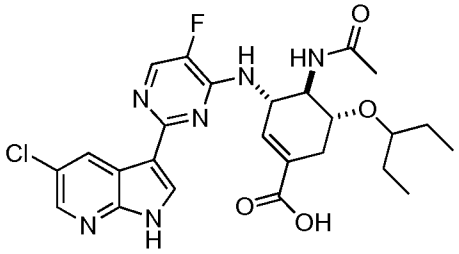
^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,80-8,76 (м, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,35 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,27-8,23 (м, 1H), 4,49-4,42 (м, 1H),

2,43-2,34 (м, 1H), 2,09 (д, J=6,2 Гц, 1H), 1,98-1,36 (м, 12H), 0,94 (дд, J=11,3, 3,8 Гц, 3H) м.д.

ЖХМС RT=3,2 мин, (M+H) 418,4.



670



671

(3*S*,4*R*,5*R*)-этил 3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-4-этанамидо-5-(пентан-3-илокси)циклогекс-1-енкарбоксилат (670)

H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,64 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,32 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,96 (м, 1H), 4,84-4,80 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 4,29-4,19 (м, 3H), 3,54-3,47 (м, 1H), 3,15-3,07 (м, 1H), 2,68-2,58 (м, 1H), 1,92 (с, 3H), 1,59-1,51 (м, 4H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,95 (т, J=7,4 Гц, 3H) и 0,89 (т, J=7,4 Гц, 3H) м.д.

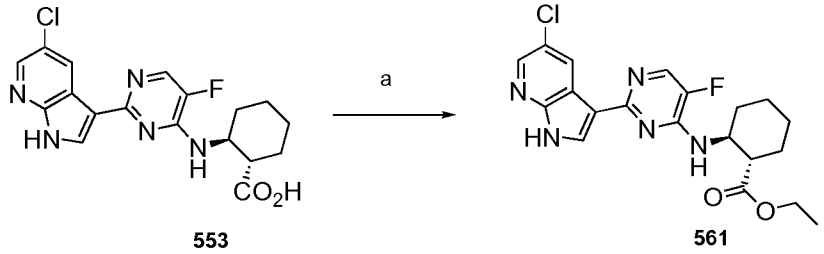
ЖХМС RT=3,6 (M+1) 559,4.

(3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-4-этанамидо-5-(пентан-3-илокси)циклогекс-1-енкарбоновая кислота (671)

H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,66 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,32 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,97 (м, 1H), 4,82-4,79 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 4,25 (дд, J=7,6, 10,1 Гц, 1H), 3,54-3,47 (м, 2H), 3,11-3,04 (м, 1H), 2,65-2,57 (м, 1H), 1,91 (с, 3H), 1,59 (м, 4H), 0,95 (т, J=7,4 Гц, 3H) и 0,89 (т, J=7,4 Гц, 3H) м.д.

ЖХМС RT=3,1 (M+1) 531,4.

Общая схема 36



553 561

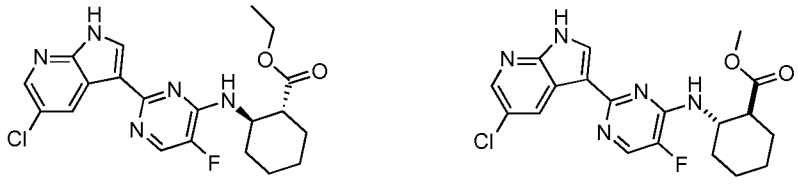
(1*S*,2*S*)-этил 2-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоксилат (561)

В перемешиваемую взвесь (1S,2S)-2-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[5,4-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексан-1-карбоновой кислоты, **553**, (0,090 г, 0,231 ммоль), в этаноле (1,5 мл) при комнатной температуре добавляли HCl (0,577 мл 4М раствора, 2,309 ммоль). Раствор нагревали до температуры 50°C. Через 6 часов смесь подщелачивали с помощью 1н NaOH, добавляли насыщенный солевой раствор и водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над $MgSO_4$ и фильтровали через короткий слой из силикагеля и концентрировали в вакууме, чтобы получить желаемый продукт.

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,95 (с, 1H), 8,19 (м, 2H), 7,99 (с, 1H), 4,61 (м, 1H), 3,93 (м, 2H), 2,61 (м, 1H), 2,17-2,05 (м, 2H), 1,89-1,32 (м, 7H) и 1,00 (м, 3H) м.д.

ЖХМС RT=2,7 мин, (M+H) 418,4.

Следующие соединения также могут быть получены таким же способом, который представлен на схеме 36.



560 575

(1R,2R)-этил 2-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоксилат (560)

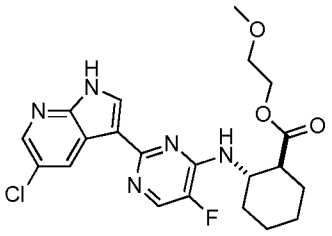
^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,95 (с, 1H), 8,23-8,14 (м, 2H), 8,00 (м, 1H), 4,61 (м, 1H), 3,96-3,92 (м, 2H), 2,61 (м, 1H), 2,14-2,04 (м, 2H), 1,89-1,35 (м, 7H) и 1,04-0,99 (м, 3H) м.д.

ЖХМС RT=3,2 мин, (M+H) 418,5.

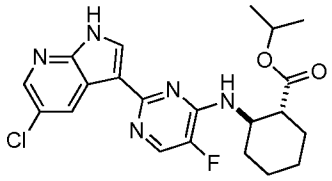
(1*S*,2*S*)-метил 2-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоксилат (575)

^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 8,76 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,13 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,47-4,37 (м, 1H), 3,40 (с, 3H), 2,68-2,59 (м, 1H), 2,05-1,97 (м, 2H), 1,84-1,75 (м, 2H), 1,63-1,40 (м, 3H) и 1,31-1,23 (м, 1H) м.д.

ЖХМС RT=3,1 мин, (M+H) 404,4.



574



568

(1*S*,2*S*)-2-метоксиэтил 2-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоксилат (574)

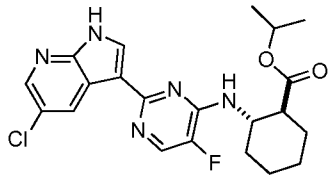
^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,12 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,42 (м, 1H), 4,02-3,86 (м, 2H), 3,35-3,23 (м, 2H), 3,08 (с, 3H), 2,69-2,60 (м, 1H), 1,99 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,62-1,40 (м, 3H) и 1,27 (м, 1H) м.д.

ЖХМС RT=3,0 мин, (M+H) 448,4.

(1R,2R)-изопропил 2-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоксилат (568)

^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 8,80 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,13 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,72 (квин, J=6,2 Гц, 1H), 4,55-4,48 (м, 1H), 2,61-2,54 (м, 1H), 1,96 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,63-1,41 (м, 3H), 1,30-1,23 (м, 1H) и 0,93 (д, J=6,2 Гц, 6H) м.д.

ЖХМС RT=3,08 мин, (M+H) 432,46.



569

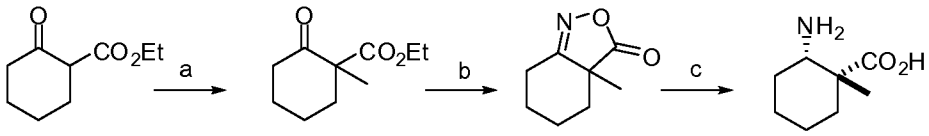
(1*S,2S*)-изопропил 2-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоксилат (569)

^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,57 (с, 1H), 8,80 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,36-8,28 (м, 4H), 4,75 (тд, J=12,5, 6,2 Гц, 1H), 4,52 (м, 1H), 2,65-2,56 (м, 1H), 2,00 (м, 2H), 1,83-1,76 (м, 2H), 1,57-1,42 (м, 3H), 1,32-1,24 (м, 1H) и 0,94 (д, J=6,2 Гц, 6H) м.д.

ЖХМС RT=2,7 мин, (M+H) 432,5.

Общая схема 37:

Получение *цис*-2-амино-1-метилциклогексанкарбоновой кислоты (37c)



37a 37b 37c (+/-)

(a) NaH, йодметан ДМФ; (b) NH_2OH-HCl, пиридин, EtOH; (c) Al (Hg), ТГФ-H_2O (4:1).

Получение этил 1-метил-2-оксоциклогексанкарбоксилата (37a):

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным в Tetrahedron Letters (2005) *46*, 681-685 и JCS, Perkin Trans 1(2000) 3277-3289.

Гидрид натрия (1,48 г, 37,14 ммоль, 60% в масле) дважды промывали гексаном для удаления масла и суспедировали в ДМФ (57 мл) при температуре 0°C. Затем в течение не менее 5 минут добавляли этил 2-оксоциклогексанкарбоксилат (5,40 мл, 33,76 ммоль). Смесь перемешивали в течение 20 минут и в течение 10 минут добавляли MeI (2,21 мл, 35,45 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и спустя 30 минут разбавляли EtOAc (150 мл) и гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl. Слои разделяли

и водный слой экстрагировали еще два раза EtOAc (2×100 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (2×) сушили над $MgSO_4$, фильтровали через силикагель и концентрировали, чтобы получить желаемый продукт (**37a**).

Получение 3a-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[c]изоксазол-3(3a*H*)-она (37b):

В смесь этил 1-метил-2-оксоциклогексанкарбоксилата, **37a**, (2,05 г, 11,10 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли гидроксиламин гидрохлорид (0,97 г, 13,96 ммоль) и пиридин (0,99 мл, 12,20 ммоль). Смесь нагревали при 65°C в течение ночи. Раствор концентрировали в вакууме и сырой материал распределяли между водой и EtOAc. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc еще два раза. Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-35% EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта, **37b.**

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 2,72-2,65 (м, 1H), 2,29 (тд, J=13,3, 6,3 Гц, 1H), 2,18-2,09 (м, 1H), 2,07-2,03 (м, 1H), 1,84-1,79 (м, 1H), 1,76-1,56 (м, 2H), 1,54-1,42 (м, 1H) и 1,40 (с, 3H) м.д.

Получение *транс*-2-амино-1-метилциклогексанкарбоновой кислоты (37c):

К раствору 3a-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2,1-бензоксазол-3-она, **37b**, (0,075 г, 0,490 ммоль) в ТГФ-H_2O (2,5 мл смеси 4:1) при комнатной температуре добавляли свежеполученную амальгаму Al(Hg). Алюминий амальгамировали путем погружения небольших полосок алюминиевой фольги в 2%-й раствор $HgCl_2$, промыванием водой и EtOH. Через 1 час добавляли еще 65 мг Al(Hg) и смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. Густую эмульсию серого цвета, которая образовывалась, фильтровали через целит и промывали водой и ТГФ. Прозрачный раствор концентрировали в вакууме, промывали метанолом и ТГФ для удаления остаточной воды и концентрировали в вакууме, чтобы получить желаемый продукт в виде стеклообразного твердого вещества как смесь *транс*- и *цис*-изомеров (~9:1) с *транс*-изомером в качестве преобладающего

изомера. Продукт был достаточно чистым для использования в последующей реакции.

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 2,91 (дд, J=3,9, 11,9 Гц, 1H), 2,25 (дд, J=1,9, 13,4 Гц, 1H), 1,89-1,85 (м, 1H), 1,78-1,53 (м, 3H), 1,47-1,32 (м, 2H), 1,21 (с, 3H) и 1,09-0,99 (м, 1H) м.д.

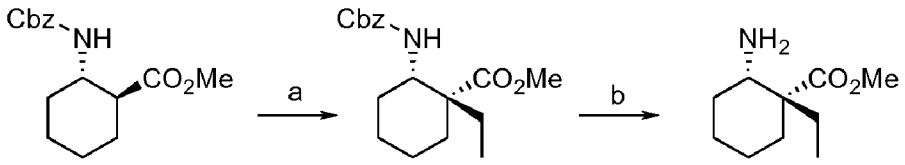
FIA (M+H) 158,1, (M-H) 156,2.

Получение 2-амино-1-этилциклогексанкарбоновой кислоты:

Указанное соединение получали способами, описанными выше, в виде неразделимой смеси ц*ис*- и *транс*-изомеров (70:30) и использовали без дополнительной очистки.

Общая схема 38

Получение *цис*-2-амино-1-алкилциклогексанкарбоновых кислот:



38a **38b** **38c**

(a) LDA, йодэтан, ТГФ; (b) H_2, Pd-C, MeOH.

Альтернативная схема получения ц*ис*-2-амино-1-алкилциклогексанкарбоновой кислоты показана в примерах выше. Способ описан в (a) Nemoto, T.; Fukuyama, T.; Yamamoto, E.; Tamura, S.; Fukuda, T.; Matsumoto, T.; Akimoto, Y.; Hamada, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9* (5), 927-930. (b) Seebach, D.; Estermann, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28* (27), 3103-3106.

(1R,2*S*)-метил 2-(бензилоксикарбониламино)-1-этилциклогексанкарбоксилат (38b)

В холодный (-78°C) раствор *N*-изопропилпропан-2-амина (0,77 мл, 5,49 ммоль) в ТГФ (7 мл) добавляли по каплям н-бутиллитий (3,43 мл 1,6М раствора, 5,49 ммоль). Смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 10 минут. Затем в течение не менее 3 минут добавляли раствор метил (1*S*,2*S*)-2-бензилоксикарбониламиноциклогексанкарбоксилата, **38a**, (0,40 г, 1,37 ммоль) в ТГФ (2,5 мл). По прошествии 15 минут смесь слегка нагревали (-40°C) в течение 15 минут и вновь охлаждали до -78°C в течение еще 10 минут. Затем в течение 3-5 минут добавляли по каплям йодэтан (0,86 г, 0,44 мл, 5,49 ммоль). Реакционную смесь

выдерживали при температуре -78°C в течение 2 часов и оставляли при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили 5 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl, экстрагировали с помощью EtOAc (3×), тщательно промывали 1н HCl и насыщенным солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (SiO_2, 0-20% EA/гексан, медленное градиентное элюирование) давала 275 мг (63%-й выход) желаемого продукта (**38b**). Анализ ЯМР показывал диастереомерное соотношение более чем 10 к 1 (цис к транс).

^{1}H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 7,35-7,28 (м, 5H), 6,62 (д, J=9,2 Гц, 1H), 5,07 (дд, J=12,5, 16,6 Гц, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,59 (тд, J=10,0, 4,6 Гц, 1H), 2,14 (м, 1H), 1,76-1,29 (м, 9H) и 0,83 (т, J=7,6 Гц, 3H) м.д.

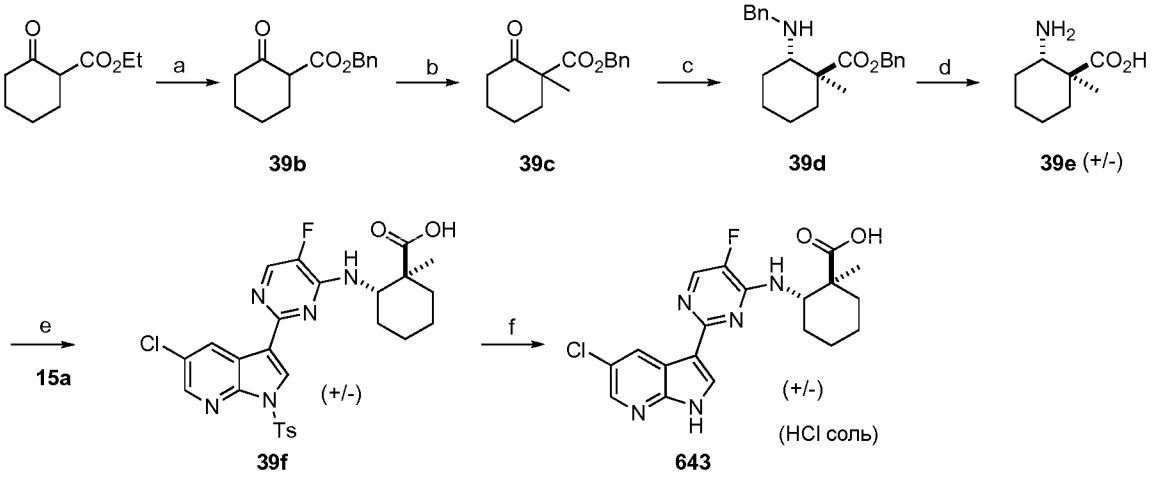
(1R,2*S*)-метил 2-амино-1-этилциклогексанкарбоксилат (38c)

Раствор метил (1R,2*S*)-2-бензилоксикарбониламино-1-этилциклогексанкарбоксилата, **38b**, (0,27 г, 0,85 ммоль) в MeOH (7,5 мл) продували азотом и добавляли каталитическое количество Pd (5% Pd-на-углероде). Раствор помещали в атмосферу H_2 и перемешивали при комнатной температуре. По прошествии 1 часа суспензию в растворе MeOH фильтровали через целит и концентрировали в вакууме, чтобы получить желаемый продукт (138 мг, 88%-й выход). Продукт разбавляли ацетонитрилом и концентрировали для удаления остатков метанола.

^{1}H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 3,69 (с, 3H), 2,71 (м, 1H), 2,07-2,01 (м, 1H), 1,82 (м, 2H), 1,71-1,27 (м, H), 1,64 (м, 2H), 1,56-1,27 (м, 5H) и 0,85 (т, J=7,5 Гц, 3H) м.д.

Общая схема 39

получение *транс*-2-амино-1-алкилциклогексанкарбоновых кислот:



(a) Бензиловый спирт, толуол, сита размером 4 ангстрема, кипячение с обратным холодильником; (b) NaH, MeI, ДМФ; (c) бензиламин, $TiCl_4$, CH_2Cl_2, затем $NaCNBH_3$, MeOH, 0°C; (d) H_2, Pd-C, MeOH; (e) 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин, Na_2CO_3, ТГФ/CH_3CN, микроволновое излучение 135°C; (f) HCl, CH_3CN, диоксан, 80°C.

Общий способ синтеза *транс*-2-амино-1-алкилциклогексанкарбоновых кислот показан на схеме выше.

Бензил 2-оксоциклогексанкарбоксилат (39b)

Данное соединение получали в соответствии со способом, описанным в литературе: Matsuo, J. et al. *Tetrahedon: Asymmetry* **2007**, *18*, 1906-1910.

Бензил 1-метил-2-оксоциклогексанкарбоксилат (39c)

Данное соединение получали в соответствии со способами, описанными в литературе: (a) Hayashi, Y.; Shoji, M.; Kishida, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 681-685. (Winfield, C. J.; Al-Mahrizy, Z.; Gravestock, M.; Bugg, T. D. H. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 3277.

***транс*-бензил 2-(бензиламино)-1-метилциклогексанкарбоксилат (39d) - (рацемический транс)**

К раствору бензил 1-метил-2-оксоциклогексанкарбоксилата, **39c**, (0,50 г, 2,03 ммоль) и бензиламина (0,61 г, 0,63 мл, 5,75 ммоль) в дихлорметане (10,0 мл) добавляли по каплям $TiCl_4$ (1,93

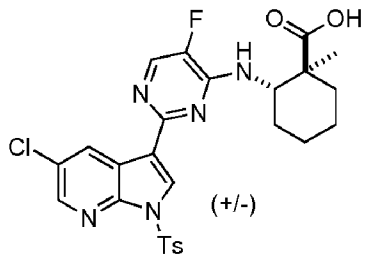
мл 1М раствора, 1,93 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 0°C и в течение 3 минут добавляли по каплям раствор $NaBH_3CN$ (0,21 г, 3,34 ммоль) в MeOH. Через 15 мин раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 45 мин. Затем смесь разбавляли EtOAc, гасили 10 мл 1М NaOH. Смесь обрабатывали Et_2O и водный слой экстрагировали несколько раз Et_2O (2×) и EtOAc (1×). Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (SiO_2, 0-50% EtOAc-гексаны, градиентное элюирование) и выделение основного компонента давали желаемый продукт (320 мг) в виде отдельного рацемического транс-изомера.

^{1}H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 7,34-7,16 (м, 10H), 5,07 (дд, J=12,4, 31,2 Гц, 2H), 3,78 (д, J=13,0 Гц, 1H), 3,57 (д, J=13,0 Гц, 1H), 2,96 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,74-1,57 (м, 3H), 1,52-1,25 (м, 4H) и 1,20 (с, 3H) м.д.

***транс*-2-амино-1-метилциклогексанкарбоновая кислота (39e)**

К раствору рацемического *транс*-бензил (1*S,2S*)-2-(бензиламино)-1-этилциклогексанкарбоксилата, **39d**, (0,32 г, 0,91 ммоль) в MeOH (12,8 мл) добавляли Pd (5% Pd-на-углероде, 0,07 г). Раствор дегазировали и помещали в атмосферу H_2 при давлении 50 фунтов на кв. дюйм (аппарат Парра) в течение ночи. Смесь фильтровали через целит и фильтрат промывали MeOH. Концентрирование маточной жидкости, последующая азеотропная отгонка с ацетонитрилом (2×) для удаления остатков MeOH давали желаемый продукт (162 мг).

^{1}H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 3,22 (м, 1H), 1,93 (м, 1H), 1,77 (м, 2H), 1,57-1,23 (м, 5H) и 1,17 (с, 3H) м.д.



39f

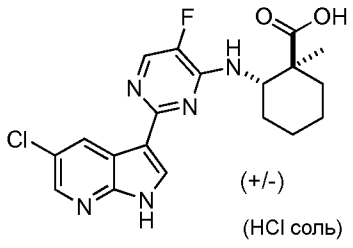
***транс*-2-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-**

метилциклогексанкарбоновая кислота (39f)

В сосуд с 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридином, **15a**, (0,27 г, 0,58 ммоль) и *транс*-2-амино-1-метилциклогексанкарбоновой кислотой, **39e**, (0,08 г, 0,47 ммоль) и свежеосажденным Na_2CO_3 (0,19 г, 1,75 ммоль) добавляли безводный ТГФ (4,5 мл) и CH_3CN (0,9 мл). Сосуд герметично закрывали и нагревали при 135°C в течение 35 мин (микроволновое излучение). Анализ LC-MS показывал полное преобразование исходных продуктов. Далее реакционную смесь медленно выливали в энергично перемешиваемый раствор 1н HCl (13,5 мл). pH конечного раствора был 1-2. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (SiO_2, 0-10% MeOH-дихлорметан, градиентное элюирование) давала вязкую пену желтого цвета, которую суспендировали в ацетонитриле. Диспергирование с помощью ультразвука, последующее упаривание растворителя давали аморфное твердое вещество белого цвета (240 мг, 74%-й выход) в виде рацемической смеси *транс*-стереоизомеров.

^{1}H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 9,02 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,33 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,09-8,05 (м, 3H), 7,38 (д, J=8,1 Гц, 2H), 5,04 (дд, J=3,6, 9,5 Гц, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,09 (м, 1H), 1,83-1,59 (м, 7H), 1,29 (с, 3H) и 1,23 (м, 1H) м.д.

ЖХМС RT=4,00 мин, (M+H) 558,34.



643

***Транс*-2-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-метилциклогексанкарбоновая кислота (643)**

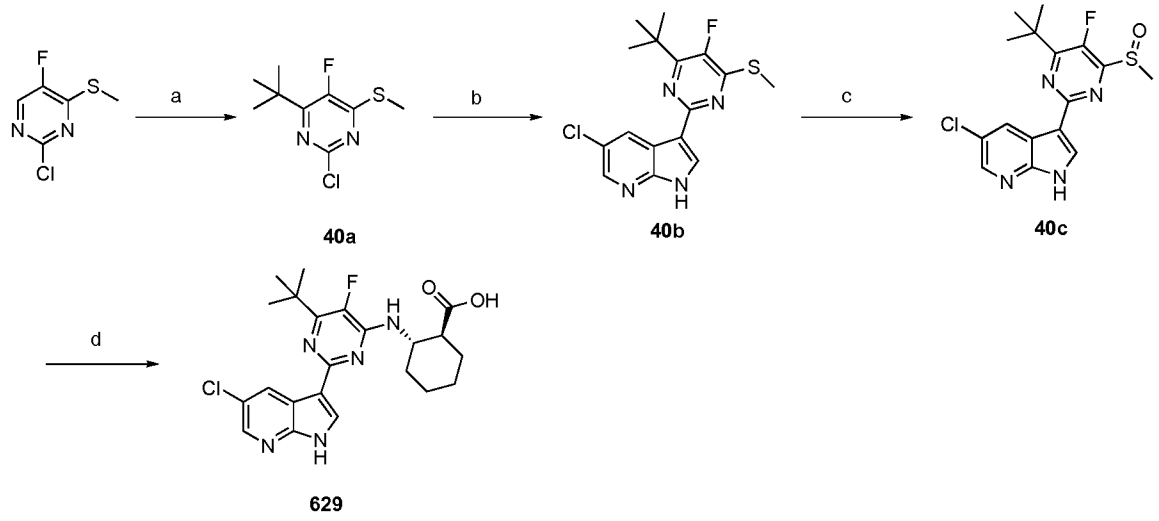
Во взвесь рацемической *транс*-2-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-метилциклогексанкарбоновой кислоты, **39f**, (0,047 г,

0,084 ммоль) в CH_3CN (2,35 мл) добавляли HCl (1,26 мл 4 М раствора, 5,05 ммоль) в диоксане. Суспензия становилась прозрачным раствором. Сосуд герметично закрывали и нагревали при 80°C в течение 2 часов, в течение которых образовывалась густая взвесь. Взвеси давали охладиться до комнатной температуры в течение ночи. Добавляли дополнительное количество CH_3CN и смесь центрифугировали. Органический слой отбрасывали, а твердый продукт растирали еще три раза в CH_3CN с получением аморфного твердого продукта белого цвета в виде рацемической смеси *транс*-стереоизомеров.

^{1}H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,98 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,30 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,26-5,22 (м, 1H), 2,17-2,10 (м, 1H), 1,87-1,82 (м, 4H), 1,68-1,59 (м, 3H) и 1,36 (с, 3H) м.д.

ЖХМС RT=3,30 мин, (M+H) 404,36.

Общая схема 40



a) *трет*-бутилмагний хлорид; I_2, Et_3N, ТГФ, DME; (b) 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин, DME/H_2O, Na_2CO_3, тетракис трифенилфосфинпалладий(0), 130°C, микроволновое излучение; (c) mCPBA, CH_2Cl_2; (d) (*1S,2S*)-2-аминоциклогексанкарбоновая кислота, Na_2CO_3, ТГФ-CH_3CN (3:1), 150°C микроволновое излучение.

Получение 4-*трет*-бутил-2-хлор-5-фтор-6-(метилтио)пиримидина (40a)

В холодный (0°C) раствор *трет*-бутилмагнийхлорида (7,5 мл, 1М раствор в ТГФ, 7,5 ммоль) в ТГФ (15 мл) медленно добавляли

раствор 2-хлор-5-фтор-4-(метилтио)пиримидина (0,9 г, 5,0 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 15°C в течение 1 часа, затем охлаждали до 0°C и добавляли триэтиламин (0,7 мл, 5,0 ммоль), с последующим добавлением раствора йода (1,3 г, 5,0 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл). Добавляли воду (10 мл) для того, чтобы погасить реакцию и устанавливали pH равным 1, используя 6н соляную кислоту. Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические фазы промывали водным раствором тиосульфата натрия и затем насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме, что давало твердый продукт коричневого цвета, который использовали без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (300,0 МГц, $CDCl_3$) δ 2,52 (с, 3H), 1,30 (с, 9H) м.д.

ЖХМС (M+1) 233,0.

Получение 3-(*трет*-бутил-5-фтор-6-(метилтио)пиримидин-2-ил)-5-хлор-1*H*-пирроло[*2,3-b*]пиридина (40b)

В дегазированный раствор 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридина (0,22 г, 0,50 ммоль), 4-*трет*-бутил-2-хлор-5-фтор-6-тиометоксипиримидина, **40a**, (0,12 г, 0,50 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (3 мл) и водном Na_2CO_3 (0,75 мл 2М раствора, 1,5 ммоль) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,03 г, 0,03 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение дополнительных 15 минут. Смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при температуре 150°C в течение 20 минут. Добавляли этилацетат (15 мл). Органический слой отделяли и промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный сырой остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (0%-100% EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта, **40b** (47 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 10,82 (ушир., 1H), 8,81 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=7,2, 2,2 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 2,63 (с, 3H), 1,41 (с, 9H) м.д.

ЖХМС (M+1) 352,3.

Получение 3-(*трет*-бутил-5-фтор-6-

(метилсульфинил)пиримидин-2-ил)-5-хлор-1*H*-пирроло[*2,3-b*]пиридина (40c)

В раствор 3-(*трет*-бутил-5-фтор-6-(метилтио)пиримидин-2-ил)-5-хлор-1*H*-пирроло[*2,3-b*]пиридина, **40b**, (0,05 г, 0,11 ммоль) в CH_2Cl_2 (3,4 мл) добавляли mCPBA (0,02 г, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 мл). Водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (10 мл). Объединенные органические фазы снова промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта, который использовали без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 10,93 (ушир., 1H), 8,79 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,25 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 2,98 (с, 3H), 1,47 (с, 9H) м.д.

ЖХМС (M+1) 368,3.

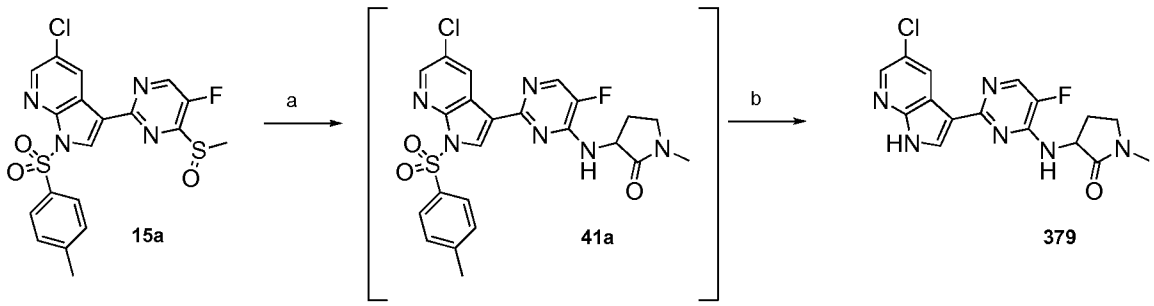
Получение (*1S,2S*)-2-(6-*трет*-бутил-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоновой кислоты (629)

Смесь 3-(*трет*-бутил-5-фтор-6-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил)-5-хлор-1*H*-пирроло[*2,3-b*]пиридина, **40c**, (0,05 г, 0,14 ммоль), (1*S,2S*)-2-аминоциклогексанкарбоновой кислоты (0,04 г, 0,27 ммоль), свежеосажденного Na_2CO_3 (0,04 г, 0,41 ммоль) и $^i Pr_2NEt$ (0,37 мл, 0,27 ммоль) в ТГФ (1 мл) и CH_3CN (0,5 мл) нагревали в герметично закрытом сосуде до температуры 140°C в течение 30 минут в условиях микроволнового излучения. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли раствор 1н HCl (0,5 мл, 0,5 ммоль) и смесь концентрировали, что давало твердый продукт желтого цвета, который очищали с помощью обращеннофазовой ВЭЖХ (0%-50% метанол в воде) с получением желаемого продукта, **629**, в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,13 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,34 (м, 1H), 2,62 (м, 1H), 2,05 (м, 2H), 1,75 (м, 2H), 1,57 (м, 2H), 1,39 (с, 9H) и 1,26-1,17 (м, 2H) м.д.

ЖХМС (М+1) 446,23.

Общая схема 41



(a) 3-амино-1-метилпирролидин-2-он, DMA, 140°C микроволновое излучение; (b) i: LiOH, ТГФ, микроволновое излучение, 120°C, или ii: NaOMe, MeOH.

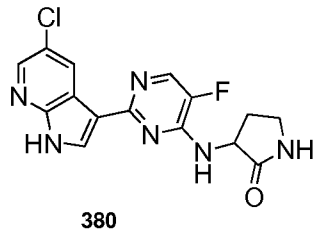
Получение 3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилпирролидин-2-она (379)

Раствор 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридина, **15a**, (0,060 г, 0,129 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) обрабатывали 3-амино-1-метилпирролидин-2-оном (0,030 г, 0,258 ммоль) и реакционную смесь нагревали при температуре 140°C в течение 20 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем обрабатывали 0,5 мл 25%-го NaOMe в MeOH и нагревали при температуре 50°C в течение 15 мин. Смесь затем распределяли между насыщенным водным раствором Na_2CO_3 и EtOAc. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc еще два раза и объединенные органические фазы концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Выделенный продукт фильтровали через основную смолу для удаления остатков ТФУ и получали желаемый продукт.

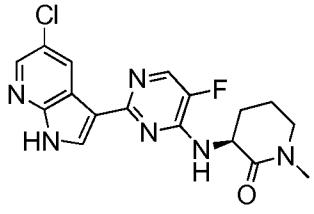
^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,72 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,11-8,07 (м, 2H), 4,94 (т, J=9,3 Гц, 1H), 3,64-3,51 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,68-2,54 (м, 1H) и 2,37-2,23 (м, 1H) м.д.

ЖХМС RT=2,3 мин, (М+H) 361,3.

Следующие соединения тоже могут быть получены таким же способом, который представлен на схеме 41.



380



397

3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пирролидин-2-он (380)

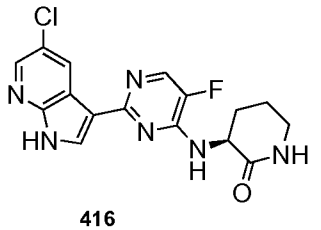
^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,07 (д, J=3,9 Гц, 1H), 4,91 (дд, J=8,7, 10,6 Гц, 1H), 3,61-3,46 (м, 2H), 2,68-2,58 (м, 2H) и 2,48-2,31 (м, 1H) м.д.

ЖХМС RT=2,3 мин, (M+H) 347,3.

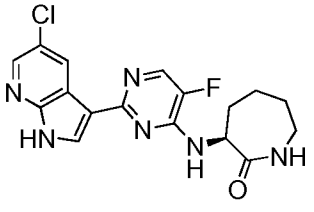
(*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилпиперидин-2-он (397)

^{1}H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 8,65 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20-8,19 (м, 2H), 7,63 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,78-4,74 (м, 1H), 3,41 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,17 (MeOH), 2,89 (с, 3H), 2,50 (ДМСО), 2,18-2,15 (м, 1H) и 1,99 (д, J=7,4 Гц, 2H) м.д.

ЖХМС RT=2,2 мин, (M+H) 375,4.



416



417

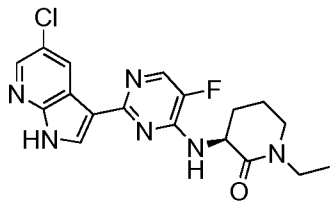
(*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-2-он (416)

ЖХМС RT=1,6 мин, (M+H) 361,3.

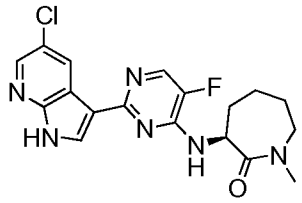
(*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)азепан-2-он (417)

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,33 (с, 1H), 8,74 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (т, J=3,7 Гц, 2H), 8,02-7,98 (м, 1H), 7,21 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,86 (дд, J=6,3, 10,5 Гц, 1H), 3,51-3,41 (м, 1H), 3,25-3,16 (м, 1H), 2,13-1,85 (м, 4H), 1,66-1,52 (м, 1H) и 1,40-1,20 (м, 1H) м.д.

ЖХМС RT=1,7 мин, (M+H) 375,4.



460



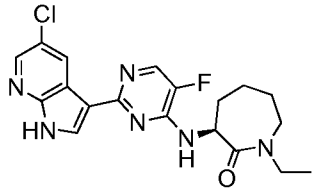
461

(*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-этилпиперидин-2-он (460)

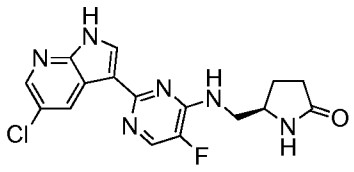
ЖХМС RT=2,0 мин, (M+H) 389,1.

(*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилазепан-2-он (461)

ЖХМС RT=2,0 мин, (M+H) 389,1.



462



503

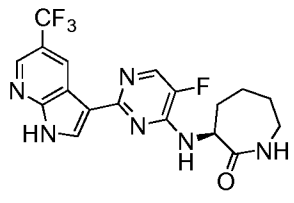
(*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-этилазепан-2-он (462)

^{1}H ЯМР (300 МГц, *d*6-ДМСО) δ 12,35 (с, 1H), 8,68 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,21 (м, 2H), 7,28 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,98 (дд, J=6,9, 10,7 Гц, 1H), 3,88-3,79 (м, 1H), 3,84 (дд, J=11,4, 15,5 Гц, 1H), 3,49-3,17 (м, 5H), 2,08 (д, J=13,1 Гц, 1H), 1,95-1,88 (м, 3H), 1,65-1,58 (м, 1H), 1,42 (м, 1H) и 1,04 (т, J=7,0 Гц, 3H) м.д.

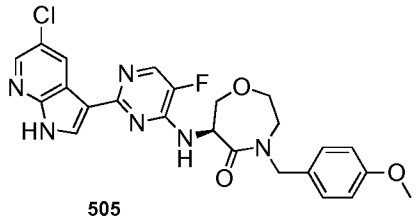
ЖХМС RT=3,3 мин, (M+H) 403,4.

(*R*)-5-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пирролидин-2-он (503)

ЖХМС RT=2,2 мин, (M+H) 361,2.



502



505

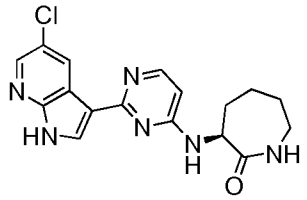
(*S*)-3-(5-фтор-2-(5-(трифторметил)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)азепан-2-он (502)

ЖХМС RT=2,3 мин, (M+H) 409.

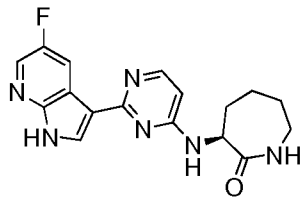
(*S*)-6-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-4-(4-метоксибензил)-1,4-оксазепан-5-он (505)

ЖХМС RT=3,1 мин, (M+H) 497,7.

Исходный амин для данного соединение получали следуя установленным методам, как описано в Blizzard, Timothy A.; Chen, Helen Y.; Wu, Jane Yang; Kim, Seongkon; Ha, Sookhee; Mortko, Christopher J.; Variankaval, Narayan; Chiu, Anna. *7-Oxo-2,6-Diazabicyclo[3,2,0]heptane-6-sulphonic acid derivatives as **b**-lactamase inhibitors and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of bacterial infections.* PCT Int. Appl. (2008), 101pp. WO2008039420.



500



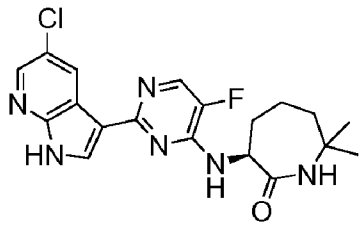
501

(*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)азепан-2-он (500)

ЖХМС RT=1,6 мин, (M+H) 357,6.

(*S*)-3-(2-(5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)азепан-2-он (501)

ЖХМС RT=1,6 мин, (M+H) 341,4.



504

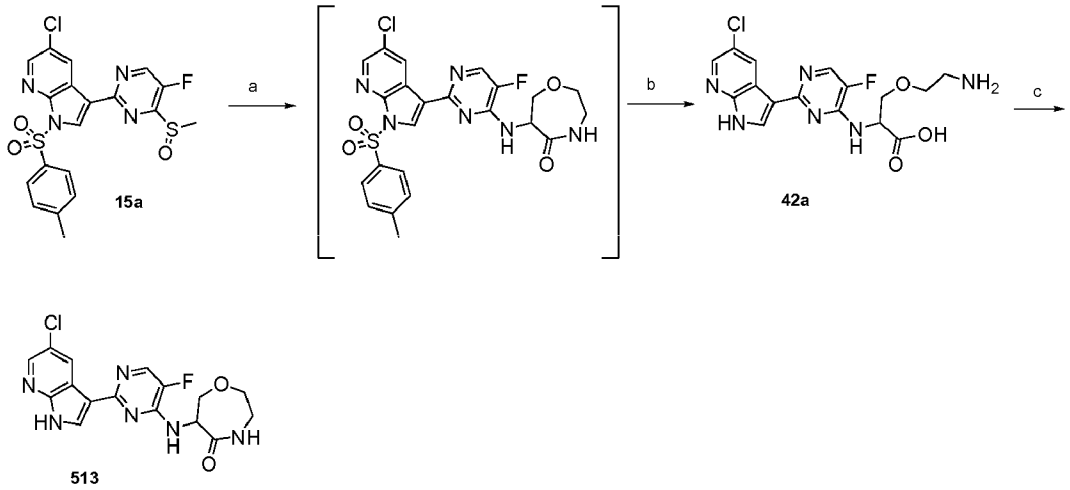
3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-7,7-диметилазепан-2-он (504)

ЖХМС RT=3,2 мин, (M+H) 403,6.

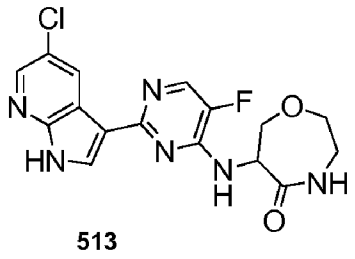
Амин для данного соединения получали в соответствии со способами, как описано в работе J. A. Robl, E. Sieber-McMaster, R. Sulsky Synthetic routes for the generation of 7,7-dialkyl-2-

azepinones. *Tetrahedron Letters* (1996), *37*(50), 8985-8988

Общая схема 42



(a) 3-амино-1-метилпирролидин-2-он, DMA, 140°C микроволновое излучение; (b) LiOH, ТГФ, микроволновое излучение, 120°C; (c) EDCI, HOAt, $^{i}Pr_2NEt$, DCM-ДМФ (2:1).



513

6-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1,4-оксазепан-5-он (513)

Смесь 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридина, **15a**, (0,17 г, 0,36 ммоль) и (6*S*)-6-амино-1,4-оксазепан-5-она (0,06 г, 0,43 ммоль) в ДМФ (2 мл) с $^{i}Pr_2NEt$ (0,10 мл, 0,57 ммоль) нагревали при 90°C. По прошествии 1 часа температуру поднимали до 100°C. Через 24 часа смесь нагревали при 140°C в течение 15 мин (микроволновое излучение). Смесь распределяли между водой и EtOAc и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc еще два раза. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме.

Полученный сырой продукт (0,16 г) обрабатывали LiOH (1н раствор, 1 мл) в ТГФ (3 мл) в течение ночи. Анализ LC-MS показывал протекание гидролиза амида одновременно с

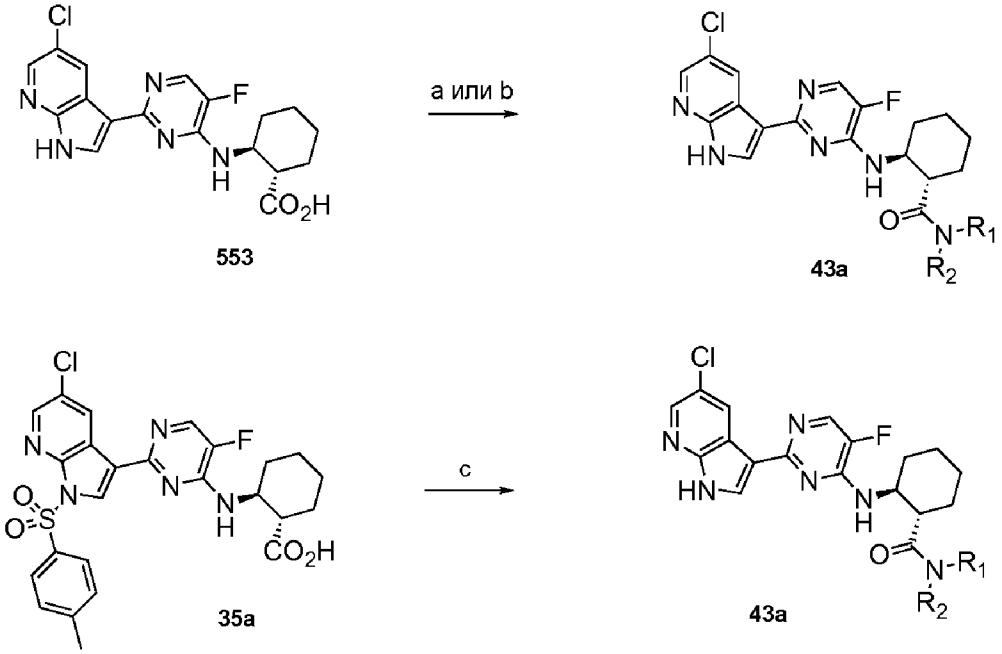
детозилированием. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением получистого продукта (23 мг). Данное вещество подвергали циклизации без дополнительной очистки.

В колбу помещали сырой продукт (0,020 г, 0,051 ммоль), EDCI (0,010 г, 0,056 ммоль) и HOAt (0,002 г, 0,015 ммоль) и DCM (1 мл), добавляли $^{i}Pr_2NEt$ (0,018 мл, 0,100 ммоль) и ДМФ (0,5 мл). Спустя 1 час добавляли еще EDCI (0,7 экв.). Через 3,5 часа реакция завершалась, и смесь концентрировали в вакууме. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ, затем удаление соли ТФУ с помощью фильтрации через основную смолу давали желаемый продукт: ЖХМС RT=1,9 мин, (M+H) 377,5.

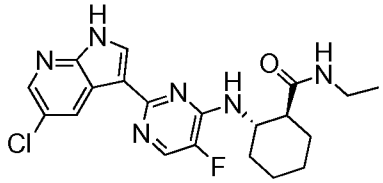
Исходный амин для данного соединения получали в соответствии со способами, как описано в J. A. Robl, E. Sieber-McMaster, R. Sulsky Synthetic routes for the generation of 7,7-dialkyl-2-azepinones. *Tetrahedron Letters* (1996), *37*(50), 8985-8988.

Общая схема 43

Далее представлены общие способы преобразования циклогексанкарбоновых кислот, **553** или **35a**, в карбоксамиды типа **43a**:



(a) амин, HATU, ДМФ; (b) BOC_2O, NH_4CO_3H, пиридин, ДМФ; (c) i: амин, HATU, ДМФ; затем ii: 1н LiOH.



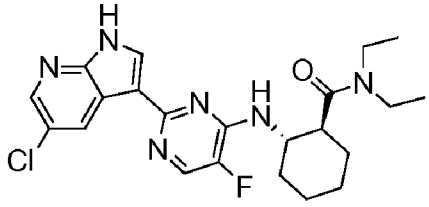
521

Получение (1*S*,2*S*)-2-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-*N*-этилциклогексанкарбоксамида (521)

В смесь (1S,2S)-2-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[5,4-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексан-1-карбоновой кислоты, **553**, (0,049 г, 0,126 ммоль) и HATU (0,056 г, 0,147 ммоль) в ДМФ (1,0 мл) при комнатной температуре добавляли этиламин (0,189 мл 2М раствора, 0,377 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока весь исходный продукт не преобразуется, о чем можно было судить по данным ВЭЖХ. По прошествии 45 минут смесь распределяли между водным K_2CO_3 и EtOAc и органический слой отделяли и сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Препаративная ВЭЖХ давала желаемый продукт в виде соли ТФУ, которую преобразовывали в основное соединение путем элюирования через основный картридж PSA с помощью MeOH и последующего концентрирования в вакууме. (14 мг, 30%-й выход).

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,93 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,53 (ддд, J=7,1, 11,1 Гц, 1H), 3,15-3,02 (м, 2H), 2,43-2,34 (м, 1H), 2,30-2,26 (м, 1H), 1,97-1,82 (м, 3H), 1,77-1,65 (м, 2H), 1,47-1,35 (м, 2H) и 0,97 (т, J=7,3 Гц, 3H) м.д.

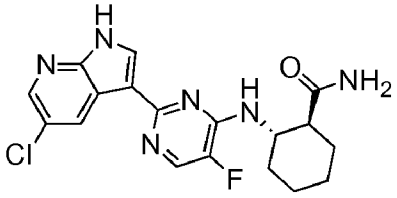
ЖХМС RT=2,0 мин, (M+H) 417,5.



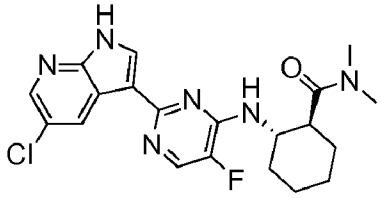
520

(1*S*,2*S*)-2-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-*N*,*N*-диэтилциклогексанкарбоксамид

ЖХМС RT=2,26 мин, (M+H) 445,58.



544
(+ / -)



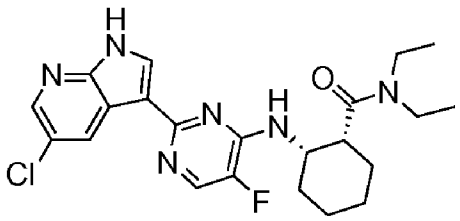
543
(+ / -)

Получение *цис*-2-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоксамида (544) *и цис*-2-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-*N,N*-диметилциклогексанкарбоксамида (543)

В смесь ц*ис*-2-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексанкарбоновой кислоты, **554**, (0,30 г, 0,77 ммоль) в ДМФ (5 мл) при комнатной температуре добавляли пиридин (0,61 г, 0,62 мл, 7,70 ммоль), затем ди-*трет*-бутил дикарбонат (0,50 г, 2,31 ммоль) и NH_4CO_3H (0,33 г, 4,22 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Анализ LC-MS показывал присутствие желаемого первичного амида, а также *N,N*-диметиламидного продукта. 1-мл аликвоту реакционного раствора подкисляли с помощью НОАс и разбавляли ДМСО. Препаративная хроматография ВЭЖХ давала небольшие количества обоих продуктов.

Первичный амид, **544**, рацемическая смесь - (8,6 мг): ЖХМС RT=1,94 мин, (M+H) 389,42.

Диметиламид, **543**, рацемическая смесь - (3,7 мг): ЖХМС RT=2,52 мин, (M+H) 417,44.



518

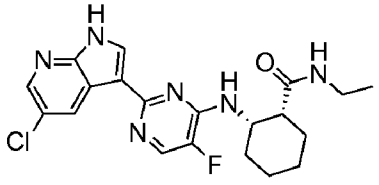
Получение (1R,2*S*)-2-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-*N,N*-диэтилциклогексанкарбоксамида (518)

В смесь (1R,2*S*)-2-[[2-[5-хлор-1-(п-

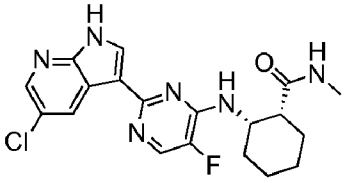
толилсульфонил)пирроло[5,4-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексан-1-карбоновой кислоты (0,050 г, 0,092 ммоль) и HATU (0,045 г, 0,120 ммоль) в ДМФ (1 мл) при комнатной температуре добавляли *N,N*-диэтиламин (0,138 мл 2М раствора, 0,280 ммоль). Когда реакция завершается, о чем можно было судить с помощью ВЭЖХ, добавляли LiOH (0,4 мл 1М раствора, 0,4 ммоль) в воде. Через 6 часов опять добавляли LiOH (0,4 мл 1 М, 0,4 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl. Добавляли водный K_2CO_3 и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×), объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl, фильтровали и концентрировали в вакууме. Препаративная ВЭЖХ давала желаемый продукт в виде соли ТФУ, которую преобразовывали в HCl соль путем обработки HCl в MeOH и последующего упаривания растворителей (12,9 мг, 28%-й выход).

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,67 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,41 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,35 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,75-4,73 (м, 1H), 3,74-3,58 (м, 1H), 3,42 (м, 2H), 3,29-3,22 (м, 2H), 2,57 (м, 1H), 2,09-2,03 (м, 1H), 1,96-1,76 (м, 4H), 1,06 (т, J=7,1 Гц, 3H) и 0,94 (т, J=7,1 Гц, 3H) м.д.

ЖХМС RT=3,3 мин, (M+H) 445,6.



519



539
(+ / -)

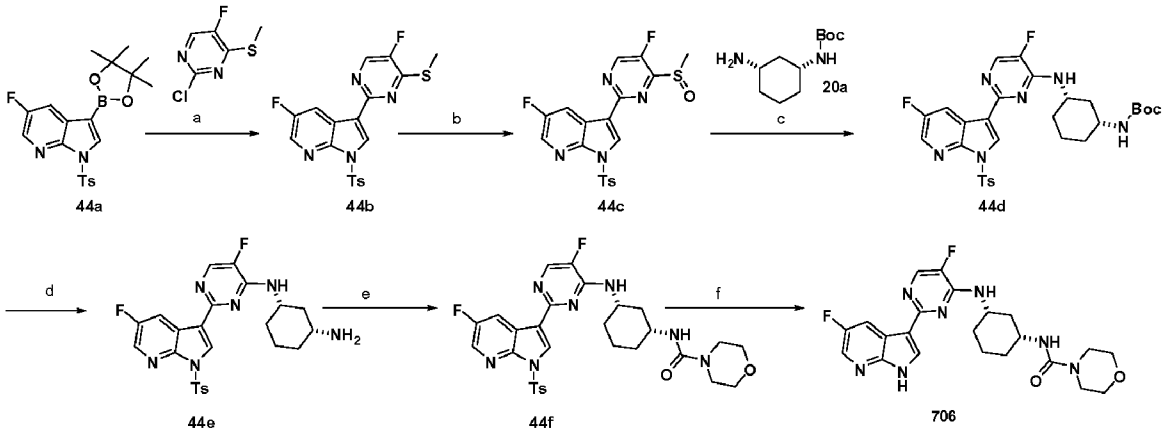
(1R,2*S*)-2-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-*N*-этилциклогексанкарбоксамид (519)

ЖХМС RT=2,95 мин, (M+H) 417,5.

***Цис*-2-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-*N*-метилциклогексанкарбоксамид (539) – рацемическая смесь**

ЖХМС RT=2,13 мин, (M+H) 403,44.

Общая схема 44



(a) $Pd(PPh_3)_4$, натрия карбонат, DME/вода, кипячение с обратным холодильником; (b) мета-хлорпербензойная кислота, дихлорметан, комн. темп.; (c) **20a**, тетрагидрофуран, 50°C; (d) трифторуксусная кислота, дихлорметан, комн. темп.; (e) морфолин-4-карбонилхлорид, диметилформамид, комн. темп.; (f) метоксид натрия, метанол, комн. темп.

Получение 5-фтор-3-[5-фтор-4-(метилтио)пиримидин-2-ил]-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (44b)

2-Хлор-5-фтор-4-метилсульфанилпиримидин (34,1 г, 191,0 ммоль), 5-фтор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин, **44a**, (53,0 г, 127,3 ммоль) и Na_2CO_3 (40,5 г, 381,9 ммоль) растворяли в смеси DME (795 мл) и воды (159 мл). Смесь продували азотом в течение 20 минут и обрабатывали $Pd(PPh_3)_4$ (7,4 г, 6,6 ммоль). После продувки азотом в течение еще 20 минут реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (600 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и осадок затем собирали фильтрацией, промывали водой и ацетонитрилом и сушили при температуре 50°C с получением 48,2 г 5-фтор-3-[5-фтор-4-(метилтио)пиримидин-2-ил]-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина в виде твердого вещества белого цвета.

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d6*) δ 8,70-8,58 (м, 2H), 8,54-8,41 (м, 2H), 8,09 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,45 (д, J=8,2 Гц, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,36 (с, 3H).

Получение 5-фтор-3-[5-фтор-4-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил]-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (44c)

5-фтор-3-[5-фтор-4-(метилтио)пиримидин-2-ил]-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин, **44b**, (48,2 г, 111,5 ммоль) растворяли в дихлорметане (2,3 л) и обрабатывали частью m-CPBA (27,5 г, 122,6 ммоль), поддерживая при этом температуру ниже 20°C. После того как добавление завершится, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем обрабатывали другую часть m-CPBA (1,9 г) и перемешивали в течение еще часа. Реакционную смесь промывали 12% водным K_2CO_3 (2×1,0 л) и органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 50 г 5-фтор-3-[5-фтор-4-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил]-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина в виде твердого продукта желтого цвета.

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d6*) δ 9,11 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,65 (дд, J=9,0, 2,9 Гц, 1H), 8,52 (дд, J=2,8, 1,2 Гц, 1H), 8,11 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,46 (д, J=8,3 Гц, 2H), 3,05 (с, 3H), 2,36 (с, 3H).

Получение *трет*-бутил *N*-[(1R,3S)-3-[[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамата (44d)

5-фтор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин, **44c**, (5,9 г, 10,5 ммоль) и *трет*-бутил *N*-[(1R,3S)-3-аминоциклогексил]карбамат (3 г, 12,60 ммоль) растворяли в ТГФ (100 мл). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 6 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток на подложке из целита очищали путем хроматографии на силикагеле (20-80% EtOAc/гексан, градиент) с получением 3,7 г *трет*-бутил *N*-[(1R,3S)-3-[[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамата.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,51 (с, 1H), 8,46-8,41 (м, 1H), 8,29 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,06 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,91 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,41 (с, 1H), 4,29-4,01 (м, 1H), 3,64 (с, 1H), 2,47 (д, J=11,5

Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,24 (д, J=13,1 Гц, 1H), 2,08 (д, J=10,9 Гц, 1H), 1,91 (д, J=13,8 Гц, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,30-1,03 (м, 4H).

Получение (1S,3R)-*N*1-[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил]циклогексан-1,3-диамина (44e)

трет-Бутил *N*-[(1R,3S)-3-[[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамат, **44d**, (3,7 г, 6,2 ммоль) растворяли в дихлорметане (105 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (31 мл). Спустя 5 минут летучие продукты упаривали при пониженном давлении и полученный остаток обрабатывали 1н NaOH (75 мл). Полученный осадок собирали фильтрацией, промывали водой (3×30 мл) и сушили в вакууме с получением 2,7 г (1S,3R)-*N*1-[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил]циклогексан-1,3-диамина в виде твердого вещества белого цвета.

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) d 8,56 (дд, J=8,0, 3,9 Гц, 2H), 8,35-8,26 (м, 1H), 8,12 (дд, J=10,3, 6,1 Гц, 3H), 7,43 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,36-4,21 (м, 1H), 3,28-3,13 (м, 1H), 2,48 (д, J=12,3 Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,25-1,97 (м, J=17,3, 10,6, 4,1 Гц, 4H), 1,76-1,28 (м, 3H).

Получение *N*-[(1R,3S)-3-[[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]морфолин-4-карбоксамида (44f)

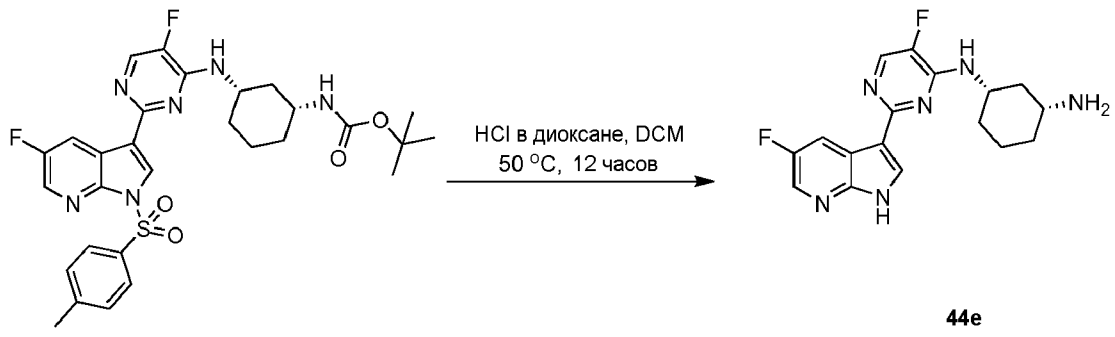
(1S,3R)-*N*1-[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил]циклогексан-1,3-диамин, **44e**, (2,3 г, 4,6 ммоль) растворяли в ДМФ (50 мл) и обрабатывали морфолин-4-карбонилхлоридом (2,1 г, 13,8 ммоль) и DIPEA (4,2 г, 5,6 мл, 32,3 ммоль). Через один час полученный раствор разбавляли водой (400 мл) и дополнительно перемешивали в течение двух часов. Полученный осадок собирали фильтрацией, промывали водой (3×50 мл) и сушили, что давало сырой продукт. Этот продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на 40-г колонке, используя EtOAc/DCM 20-100%,

получая 2,0 г *N*-[(1R,3S)-3-[[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]морфолин-4-карбоксамида в виде твердого вещества белого цвета.

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d6*) δ 8,53-8,43 (м, J=11,9, 2,7 Гц, 3H), 8,22 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,44 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,32 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,05 (с, J=19,4 Гц, 1H), 3,62 (с, 1H), 3,58-3,45 (м, 4H), 3,27-3,18 (м, 4H), 2,36 (с, 3H), 2,12 (д, J=11,7 Гц, 1H), 1,99 (д, J=9,5 Гц, 1H), 1,83 (д, J=10,3 Гц, 2H), 1,53-1,11 (м, J=32,3, 22,8, 10,9 Гц, 4H).

Получение *N*-[(1R,3S)-3-[[5-фтор-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]морфолин-4-карбоксамида (706)

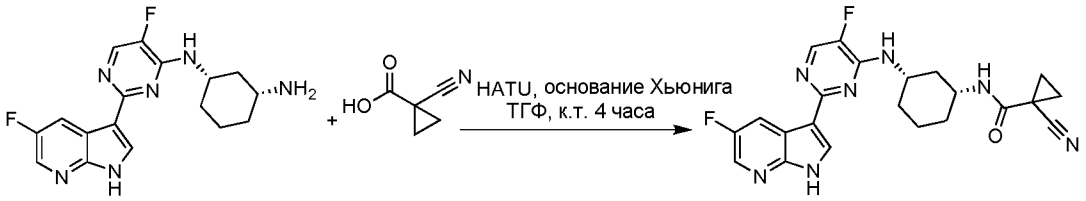
N-[(1R,3S)-3-[[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]морфолин-4-карбоксамид, **44f**, (2,0 г, 3,2 ммоль) суспедировали в метаноле (50 мл) и обрабатывали 25%-м метоксидом натрия в метаноле (19,9 мл, 92,3 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между водой (100 мл) и этилацетатом (100 мл). Органический слой собирали, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, что давало сырой продукт в виде твердого продукта желтого цвета. Данный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле на 40-г колонке, используя DCM/MeOH 1-6%. Очищенные фракции обрабатывали 2н HCl в эфире и концентрировали с получением 1,5 г *N*-[(1R,3S)-3-[[5-фтор-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]морфолин-4-карбоксамида в виде твердого вещества белого цвета.



44e

Получение (1S,3R)-*N*1-(2-фтор-5-(5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)фенил)циклогексан-1,3-диамина (44e)

К раствору *трет*-бутил (1R,3S)-3-(2-фтор-5-(5-фтор-1-тозил-1*H*-пирроло-[2,3-*b*]пиридин-3-ил)фениламино)циклогексилкарбамата, **44d**, (0,65 г, 1,09 ммоль) в метиленхлориде (22 мл) добавляли хлористый водород (2,71 мл 4М раствора в 1,4-диоксане, 10,86 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C и перемешивали в течение 6 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме, получая твердый продукт желтого цвета. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (25-50% этилацетат/гексаны, градиент). Желаемые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением 350 мг **44e** в виде порошка желтого цвета.



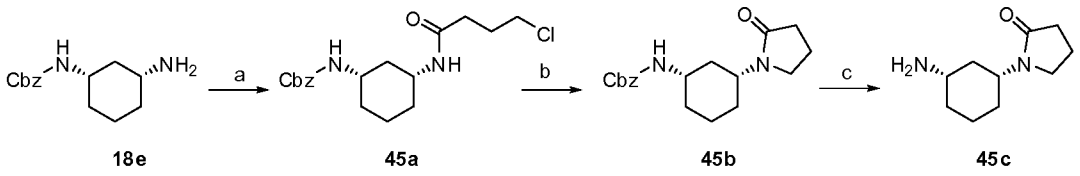
44e **871**

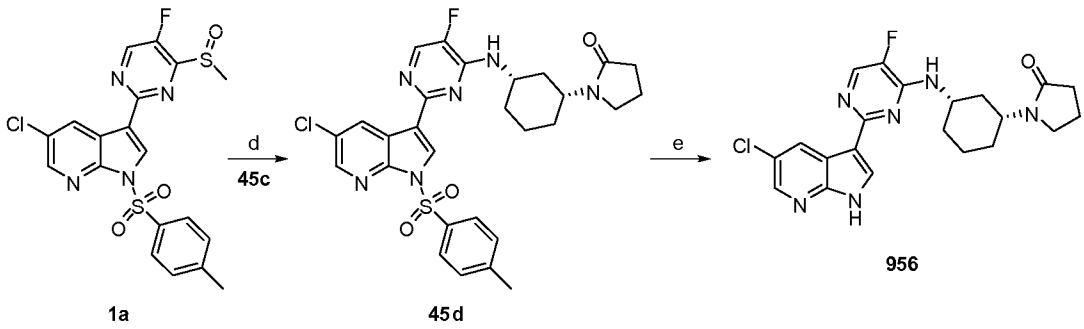
Синтез 1-циано-*N*-((1R,3S)-3-(2-фтор-5-(5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)фениламино)циклогексил)циклопропанкарбоксамида (871)

К раствору 1-циано-1-циклопропанкарбоновой кислоты (0,058 г, 0,527 ммоль) в ТГФ при комнатной температуре добавляли HATU (0,200 г, 0,527 ммоль), затем *N,N*-диизопропилэтиламин (0,334 мл, 1,91 ммоль). Раствор перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли (1S,3R)-*N*1-(2-фтор-5-(5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)фенил)циклогексан-1,3-диамин, **44e**, (0,200 г, 0,584 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством хроматографии на силикагеле (30-60% этилацетат/гексаны), что давало 80 мг **871** в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,80 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,37 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,80 (с, 1H), 2,17-1,94 (м, 2H), 1,90-1,71 (м, 2H), 1,71-1,06 (м, 8H).

Общая схема 45





(a) 4-хлорбутаноилхлорид, Et_3N, CH_2Cl_2; (b) KOtBu, ТГФ; (c) H_2, Pd-C, MeOH; (d) **45c**, Na_2CO_3, ТГФ-CH_3CN, 135°C; (e) 4М HCl, диоксан-CH_3CN.

Получение бензил (1S,3R)-3-(4-хлорбутанамидо)циклогексилкарбамата (45a)

В перемешиваемую взвесь бензил *N*-[(1S,3R)-3-аминоциклогексил]карбамата, **18e**, (0,97 г, 3,41 ммоль) в CH_2Cl_2 (34 мл) добавляли Et_3N (1,00 мл, 7,15 ммоль), затем 4-хлорбутаноилхлорид (0,40 мл, 3,58 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре смесь разбавляли CH_2Cl_2, промывали 1н HCl (2×), 1н NaOH (2×) и насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1,07 г желаемого продукта.

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,33-7,26 (м, 5H), 5,04 (с, 2H), 3,73-3,65 (м, 1H), 3,56 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,44 (дкв, J=3,9, 15,6 Гц, 1H), 2,33-2,28 (м, 2H), 2,11-1,97 (м, 3H), 1,90-1,75 (м, 3H), 1,45-1,28 (м, 1H) и 1,18-1,02 (м, 3H) м.д.

Получение бензил (1S,3R)-3-(2-оксопирролидин-1-ил)циклогексилкарбамата (45b)

Во взвесь бензил (1S,3R)-3-(4-хлорбутанамидо)циклогексилкарбамата, **45a**, (0,21 г, 0,58 ммоль) в ТГФ (8,2 мл) при комнатной температуре добавляли *трет*-

бутоксид калия (0,08 г, 0,69 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 25 час смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью Et_2O (3×). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (SiO_2, 0-100% EtOAc-гексан, градиент) давала единственную фракцию, состоящую из желаемого продукта и небольшого количества исходного продукта (168 мг). Данный продукт сразу подвергали реакции по удалению защитных групп.

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,33-7,27 (м, 5H), 5,04 (с, 2H), 3,95-3,88 (м, 1H), 3,58-3,38 (м, 3H), 2,38-2,28 (м, 2H), 2,11-1,76 (м, 6H), 1,63 (д, J=2,7 Гц, 1H), 1,46-1,34 (м, 3H) и 1,21-1,06 (м, 2H) м.д.

Получение 1-((1R,3S)-3-аминоциклогексил)пирролидин-2-она (45c)

Дегазированный раствор бензил (1S,3R)-3-(2-оксопирролидин-1-ил)циклогексилкарбамата, **45b**, (0,165 г, 0,522 ммоль) и Pd-на-C (10% масс., Degussa, 0,050 г, 0,024 ммоль) в MeOH (15 мл) помещали в атмосферу H_2 (баллон). По прошествии 105 мин анализ ТСХ (10% MeOH-DCM) показывал полное завершение расходования исходного продукта. H_2 удаляли, и раствор фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт подвергали азеотропной отгонке с CH_3CN (2×) для удаления каких-либо остатков MeOH и получали желаемый продукт (96 мг): FIA ($M+H^+$) 183,27

Получение 1-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексил)пирролидин-2-она (45d)

Смесь 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридина, **1a**, (0,14 г, 0,29 ммоль) и 1-((1R,3S)-3-аминоциклогексил)пирролидин-2-она, **45c**, (0,10 г, 0,53 ммоль) и Na_2CO_3 (0,09 г, 0,88 ммоль) свежеосажденный, в ТГФ (2,25 мл) и CH_3CN (0,45 мл) нагревали при температуре 135°C в течение 30 мин. Смесь медленно выливали в 15 мл 1M HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (5×). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым

раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (SiO_2, 0-20% MeOH-CH_2Cl_2, градиент) давала конечный продукт в виде вязкого осадка. Растирание в CH_3CN давало порошок не совсем белого цвета (105 мг), который был загрязнен, но который обрабатывали напрямую на конечной стадии удаления защитных групп.

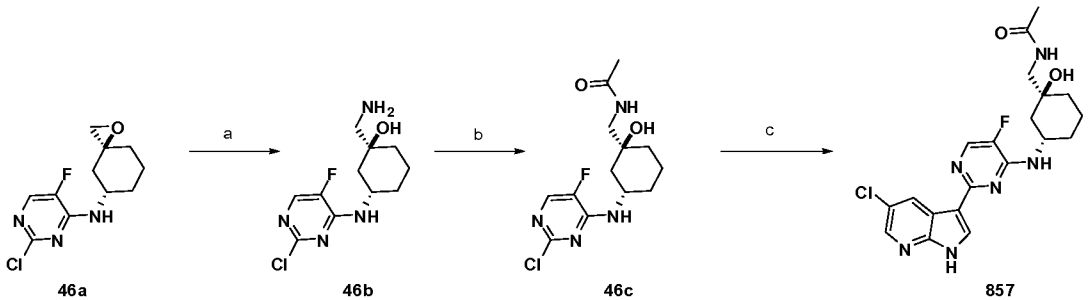
ЖХ/МС R_t=3,90 мин, (M+H) 589,49.

Получение 1-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексил)пирролидин-2-она (956)

Смесь частично очищенного 1-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексил)пирролидин-2-она, **45d**, (0,105 г, 0,180 ммоль) в CH_3CN (5 мл) обрабатывали HCl (2 мл 4M, 8,00 ммоль) в диоксане при температуре 70°C. Через 2 часа смесь охлаждали до комнатной температуры. Затем добавляли CH_3CN, и твердый продукт, который выпадал в осадок, растирали в дополнительном количестве CH_3CN (3×). Препаративная ВЭЖХ давала желаемый продукт в виде HCl соли (35 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,72 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,39 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,54-4,47 (м, 1H), 4,13 (т, J=11,8 Гц, 1H), 3,57-3,45 (м, 2H), 2,42-2,36 (м, 2H), 2,25 (м, 1H), 2,15-2,00 (м, 4H), 1,90-1,59 (м, 4H) и 1,53-1,43 (м, 1H) м.д.; ЖХ/МС RT=3,15 мин, (M+H) 429,53.

Общая схема 46



(a) 30%-й гидроксид аммония, вода, 50°C; (b) ацетилхлорид, диизопропилэтиламин, дихлорметан, комнатная температура; (c) 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин, $Pd(PPh_3)_4$, 2M раствор карбоната натрия, ацетонитрил, 130°C, микроволновое излучение.

Получение (1S,3*S*)-1-(аминометил)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанола (46b)

2-Хлор-5-фтор-*N*-[(3S,5*S*)-1-оксаспиро[2,5]октан-5-ил]пиримидин-4-амин, **46a**, (0,19 г, 0,73 ммоль) растворяли в воде (75 мл) и обрабатывали 30%-м гидроксидом аммония (10 мл, 86,0 ммоль). Суспензию нагревали при 50°C в течение 5 час, затем оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Летучие продукты упаривали при пониженном давлении и остаток, (1S,3*S*)-1-(аминометил)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанол, подавали на следующую стадию без дополнительной очистки.

Получение *N*-{[(1S,3*S*)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил]метил}ацетамида (46c)

(1S,3*S*)-1-(Аминометил)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанол, **46b**, (0,19 г, 0,69 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл) и обрабатывали DIPEA (1,20 мл, 6,91 ммоль) и ацетилхлоридом (0,10 мл, 1,38 ммоль). Спустя 5 минут реакционную смесь разбавляли 1н HCl (30 мл) и pH водного слоя делали щелочным путем добавления 1н NaOH. Полученную суспензию экстрагировали с помощью дихлорметана (50 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме, что давало сырой продукт, который очищали путем хроматографии на силикагеле (20-100% EtOAc/гексан, градиент) с получением 195 мг *N*-{[(1S,3*S*)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил]метил}ацетамида в виде пенистого твердого вещества белого цвета. ЖХМС RT=2,82 (M+1) 317,33.

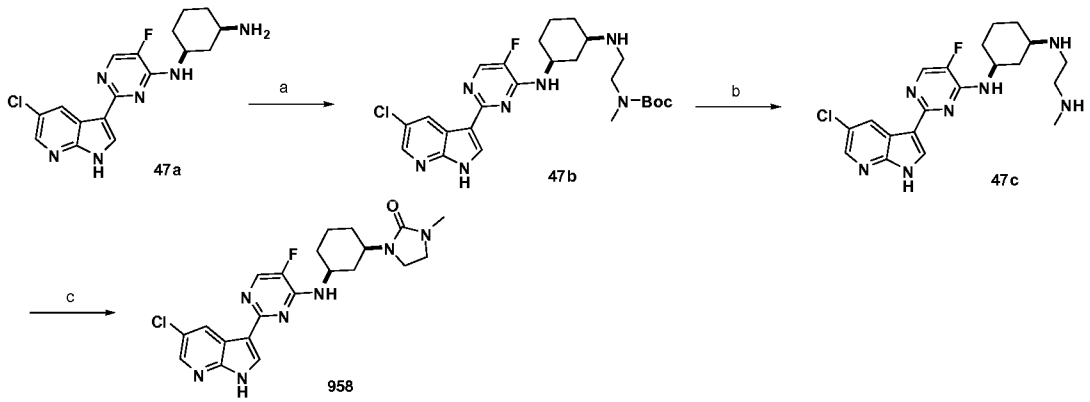
Получение *N*-{[(1S,3*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил]метил}ацетамида (857)

N-{[(1S,3*S*)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил]метил}ацетамид, **46c**, (0,2 г, 0,6 ммоль) растворяли в ацетонитриле (6 мл) и обрабатывали 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридином (0,5 г, 1,2 ммоль), затем $Pd(PPh_3)_4$ (0,07 г, 0,06 ммоль). Добавляли водный 2М карбонат натрия (3,0 мл, 6,1 ммоль), и сосуд герметично закрывали и нагревали

воздействием микроволнового излучения при температуре 130 °C в течение 30 мин. Органический слой собирали и концентрировали в вакууме, что давало сырой продукт, который растворяли в ДМСО и очищали с помощью ВЭЖХ, используя 5-70% MeOH/H_2O с 6мМ HCl в течение 15 минут с получением после концентрирования 75 мг гидрохлорида *N*-{[(1S,3*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил]метил}ацетамида в виде кристаллического твердого продукта не совсем белого цвета.

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d6*) δ 13,02 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 9,03 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,71 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,81 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,16-2,99 (м, 2H), 2,09-1,73 (м, 3H), 1,85 (с, 3H), 1,73-1,42 (м, 3H), 1,28 (дд, J=27,5, 10,6 Гц, 2H); ЖХМС RT=3,47 (M+1) 433,37

Общая схема 47



(a) *трет*-бутил *N*-метил-N-(2-оксоэтил)карбамат, диизопропилэтиламин, ТГФ/EtOH, 70°C; (b) HCl/диоксан, ТГФ/MeOH; (c) бис(4-нитрофенил)карбонат, диизопропилэтиламин, ДМФ.

Получение *трет*-бутил 2-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексиламино)этил(метил)карбамата (47b)

В колбу, содержащую (1S,3R)-*N*1-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)циклогексан-1,3-диамин, **47a**, (0,14 г, 0,39 ммоль) в ТГФ/EtOH добавляли *трет*-бутил *N*-метил-*N*-(2-оксоэтил)карбамат (0,10 г, 0,58 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,13 мл, 0,77 ммоль). Раствор нагревали при температуре 70°C в течение 30 мин. Добавляли

триацетоксиборгидрид натрия (0,08 г, 0,39 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 час. Раствор фильтровали и растворитель упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ВЭЖХ, используя 5-70% MeOH/H_2O с 6мМ HCl, чтобы получить желаемый продукт.

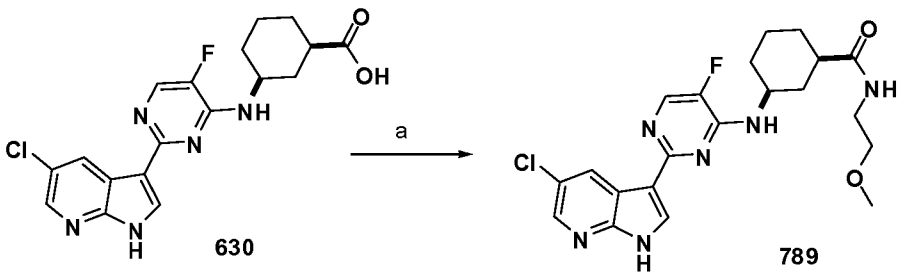
Получение (1S,3R)-*N*1-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-*N*3-(2-(метиламино)этил)циклогексан-1,3-диамина (47c)

В колбу, содержащую *трет*-бутил 2-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексиламино)этил(метил)карбамат, **47b**, (0,02 г, 0,04 ммоль) в смеси дихлорметан/MeOH добавляли HCl в диоксане (3,86 мл 4М раствора, 15,44 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 час. Растворитель упаривали при пониженном давлении и использовали без дополнительной очистки.

Получение 1-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексил)-3-метилимидазолидин-2-она (958)

В колбу, содержащую (1S,3R)-*N*1-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-*N*3-(2-(метиламино)этил)циклогексан-1,3-диамин, **47c**, (0,020 г, 0,048 ммоль) в ДМФ добавляли диизопропилэтиламин (0,025 мл, 0,144 ммоль) и бис(4-нитрофенил)карбонат (0,016 г, 0,053 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 час. Полученный остаток очищали с помощью ВЭЖХ, используя 5-70% MeOH/H_2O с 6 мМ HCl, чтобы получить желаемый продукт.

Общая схема 48

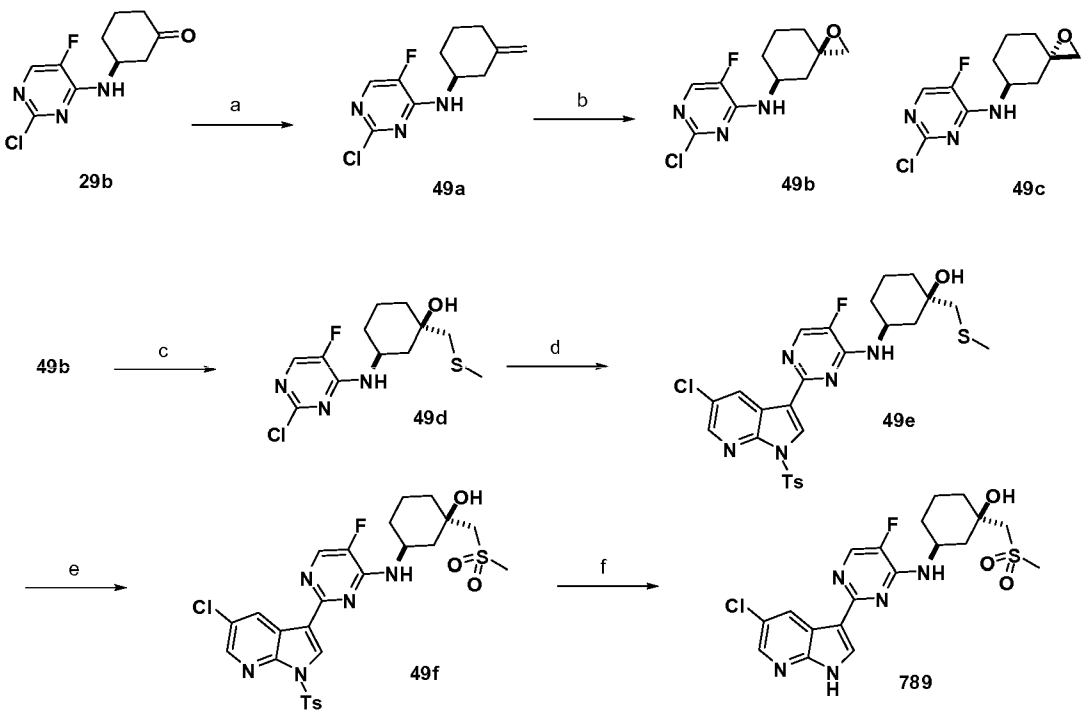


(a) 2-Метоксиэтанамин, HATU, DIEA, CH_3CN, ДМФ.

Получение (1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-*N*-(2-метоксиэтил)циклогексанкарбоксамида (789)

(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексанкарбоновую кислоту (HCl соль) (0,05 г, 0,12 ммоль), HATU (0,09 г, 0,24 ммоль), диизопропилэтиламин (0,06 г, 0,47 ммоль) и 2-метоксиэтанамин (0,04 г, 0,47 ммоль) перемешивали вместе в 1 мл ДМФ и 1 мл CH_3CN при комнатной температуре в течение ночи. Все летучие продукты удаляли в токе азота и нагревали. Остаток растворяли в метаноле и очищали с помощью фазовой препаративной ВЭЖХ с 10-90% MeOH/вода (HCl модифицированная), что давало желаемый продукт в виде HCl соли.

Общая схема 49



(a) метил(трифенил)фосфонийбромид, (бис(триметилсилил)амино)литий, ТГФ; (b) 3-хлорпероксибензойная кислота, MeOH, H_2O; (c) метилсульфанил натрия, ТГФ; (d) 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин, Na_2CO_3, тетракис трифенилфосфинпалладий(0), CH_3CN; (e) 3-хлорпероксибензойная кислота, CH_2Cl_2; (f) NaOMe, MeOH.

Получение (*S*)-2-хлор-5-фтор-*N*-(3-

метиленциклогексил)пиримидин-4-амина (49a)

К суспензии метил(трифенил)фосфонийбромида (0,86 г, 2,40 ммоль) в ТГФ (100 мл) в высушенной на огне колбе добавляли (бис(триметилсилил)амино)литий (2,40 мл 1М раствора, 2,40 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли раствор (*S*)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанона, **29b**, (0,48 г, 2,00 ммоль) в 20 мл ТГФ. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 час. Смесь гасили выливанием в насыщенный солевой раствор и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Слои разделяли и органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали досуха. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны, градиент) с получением 270 мг желаемого продукта: ЖХМС R_T: 3,83 мин, (M+1): 242,2.

Получение 2-хлор-5-фтор-*N*-((3*R*,5*S*)-1-оксаспиро[2,5]октан-5-ил)пиримидин-4-амина (49b, 49c)

3-Хлорпероксибензойную кислоту (0,40 г, 1,79 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-2-хлор-5-фтор-*N*-(3-метиленциклогексил)пиримидин-4-амина, **49a**, (0,27 г, 1,12 ммоль) в воде (0,6 мл) и MeOH (1,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали досуха. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны, градиент), что давало оба диастереомера, **49b** и **49c**. Выделенное верхнее (менее полярное) пятно, **49b**, проходило впереди: ЖХМС R_T=3,21 (M+1) 258,2.

Получение (1R,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-(метилтиометил)циклогексанола (49d)

2-Хлор-5-фтор-*N*-((3*R*,5*S*)-1-оксаспиро[2,5]октан-5-ил)пиримидин-4-амин, **49b**, (0,10 г, 0,38 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл). В реакционную смесь добавляли метилсульфанил натрия (0,08 г, 1,15 ммоль) и смесь оставляли перемешиваться при

комнатной температуре в течение 3 час. Добавляли 36-мг порцию метилсульфанил натрия в ТГФ (2 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После того как анализ ЖХМС показывал, что исходный продукт все еще присутствует, реакционную смесь нагревали до температуры 50°C и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой и разбавляли EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали досуха. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны, градиент). Продукт (содержащий в качестве примеси небольшое количество исходного продукта) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС RT=3,56 (M+1) 306,2.

Получение (1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-(метилтиометил)циклогексанола (49e)

К раствору (1R,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-(метилтиометил)циклогексанола, **49d**, (0,09 г, 0,28 ммоль) в CH_3CN (4 мл) добавляли 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин (0,14 г, 0,33 ммоль), затем водный Na_2CO_3 (0,42 мл 2М раствора, 0,83 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с помощью азота в течение 15 мин и добавляли тетракис трифенилфосфинпалладий(0) (0,02 г, 0,01 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 140°C воздействием микроволнового излучения в течение 20 минут. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли смесью вода/EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали досуха. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны, градиент).

1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,76 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,47 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,30 (т, J=26,7 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,95-7,45 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,32-3,84 (м, 1H), 2,70 (д, J=19,5 Гц, 2H), 2,36 (с, 2H), 2,14 (с, 1H), 2,13 (с, 1H), 2,14-1,94 (м, 2H), 2,14-1,59 (м, 6H), 1,48-0,83 (м, 3H).

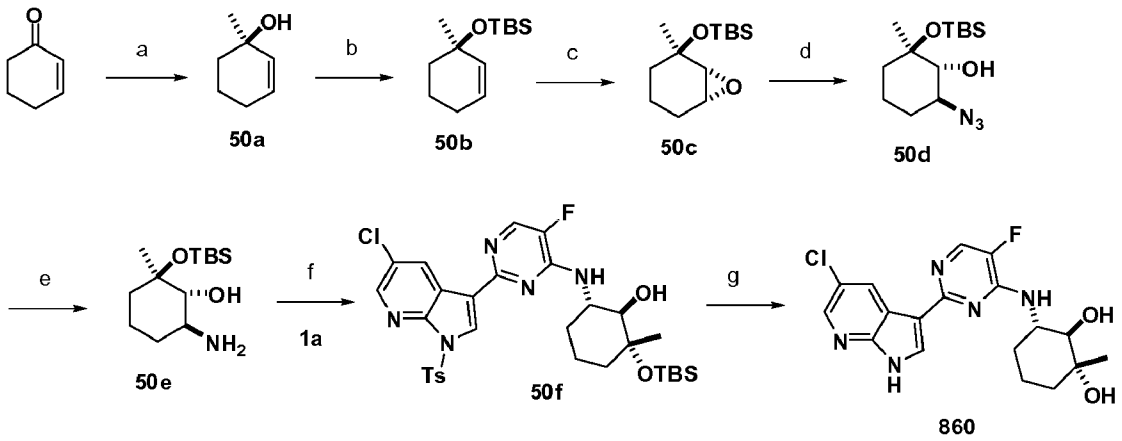
Получение (1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-(метилсульфонилметил)циклогексанола (49f)

В холодный (0°C) раствор (1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-(метилтиометил)циклогексанола, **49e**, (0,044 г, 0,077 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (0,034 г, 0,155 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа при температуре 0°C смесь разбавляли водой и CH_2Cl_2. Слои разделяли и органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали досуха. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны, градиент). ЖХМС RT=4,20 (M+1) 608,3.

Получение (1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-(метилсульфонилметил)циклогексанола (886)

К раствору (1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-(метилсульфонилметил)циклогексанола, **49f**, (0,045 г, 0,074 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли NaOMe (2 мл 25% масс./об., 9,255 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 5 минут, по прошествии которых смесь гасили путем прибавления насыщенного водного раствора NH_4Cl и затем разбавляли EtOAc. Слои разделяли и органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали досуха. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH/CH_2Cl_2, градиент).

Общая схема 50



(a) $AlMe_3$, $[Rh_2(cod)_2Cl_2]$, (S)-BINAP, ТГФ, 0°C; (b) TBSCl, имидазол, DMAP, ДМФ; (c) 3-хлорпероксибензойная кислота, CH_2Cl_2; (d) азид натрия, NH_4Cl, MeOH, H_2O; (e) H_2, Pd-C (10%), EtOAc; (f) 5-хлор-3-(5-фтор-4-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин, $^iPr_2NEt$, микроволновое излучение, 70°C; (g) TBAF, ТГФ.

Получение (*R*)-1-метилциклогекс-2-енола (50a)

В 1000-мл высушенную на пламени круглодонную колбу помещали смесь (*S*)-BINAP (6,2 г, 10,0 ммоль) и $Rh_2(cod)_2Cl_2$ (2,1 г, 4,2 ммоль) в безводном ТГФ (350 мл), перемешивали в атмосфере азота в течение 30 минут при комнатной температуре. Гомогенную реакционную смесь красного цвета затем охлаждали до температуры 0°C и затем по каплям добавляли циклогекс-2-ен-1-он (16,0 г, 166,4 ммоль) и еще неразбавленный триметилалюминий (12,4 г, 16,5 мл, 166,4 ммоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 30 мин и затем перемешивали в течение 1 часа. Протекание реакции отслеживали с помощью ЯМР и обработка аликвоты показывала полное завершение преобразования в третичный спирт.

Когда реакция полностью завершалась, температуру реакционной смеси понижали до 0°C и осторожно гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (500 мл). Слои разделяли и водную фазу далее промывали эфиром (5×100 мл) и объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$), фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме до сырого масла желто-коричневого цвета. Вакуумная дистилляция (38°C при 0,5-1 мм рт ст.), давала

13,9 г (72%) прозрачного масла янтарного цвета.

Получение (*R*)-*трет*-бутилдиметил(1-метилциклогекс-2-енилокси)силана (50b)

К раствору (*R*)-1-метилциклогекс-2-енола, **50a**, (1,00 г, 8,91 ммоль) в 20 мл сухого ДМФ при комнатной температуре добавляли 4*H*-имидазол (1,82 г, 26,74 ммоль), *трет*-бутилдиметилхлорсилан (2,02 г, 13,33 ммоль) и каталитическое количество 4-диметиламинопиридина (0,11 г, 0,89 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем разбавляли эфиром, промывали последовательно водой, лимонной кислотой и водой. Органическую фазу сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Бесцветное сырое масло 1,98 г использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение *трет*-бутилдиметил((1R,2R,6*R*)-2-метил-7-оксабицикло[4,1,0]гептан-2-илокси)силана (50c)

3-Хлорбензолкарбопероксикислоту (2,47 г, 11,00 ммоль) добавляли одной порцией в перемешиваемый раствор (*R*)-*трет*-бутилдиметил(1-метилциклогекс-2-енилокси)силана, **50b**, (1,98 г, 8,87 ммоль) и гидрокарбоната в 30 мл сухого дихлорметана при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 20 часов. Затем добавляли 25%-й раствор сульфита натрия (30 мл) и полученную двухфазную смесь перемешивали в течение 15 минут. 2 слоя разделяли и водный слой экстрагировали с помощью дихлорметана (2×20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (0-10% EtOAc-гексаны, градиент) с получением 647 мг соединения **50c**.

Получение (1R,2R,3*S*)-3-азидо-1-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)-1-метилциклогексан-2-ола (50d)

В перемешиваемый раствор *трет*-бутилдиметил-[[(1*R*,5*R*,6*R*)-5-метил-7-оксабицикло[4,1,0]гептан-5-ил]окси]силана, **50c**, (0,05 г, 2,15 ммоль) в метаноле (5 мл) и H_2O (0,6 мл) добавляли NH_4Cl (0,23 г, 0,15 мл, 4,30 ммоль), затем одной порцией добавляли азид натрия (0,42 г, 1,26 мл, 6,45 ммоль). Полученную

реакционную смесь нагревали до температуры 60°C, перемешивали в течение 12 час, в течение которых точечный ТСХ-анализ обнаруживал следы исходного продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили H_2O (2 мл), концентрировали при пониженном давлении для удаления метанола, экстрагировали с помощью этилацетата (3×15 мл), промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (2,5-10% этилового эфира в гексанах, градиент) с получением 254 мг (1R,2*S*,6*R*)-2-азидо-6-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксициклогексанола, **50d**, в виде чистого масла.

Получение (1R,2R,3*S*)-3-амино-1-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)-1-метилциклогексан-2-ола (50e)

Раствор азида, **50d**, (0,25 г; 0,89 ммоль) в 20 мл этилацетата гидрировали на палладии Degussa (20% моль) при давлении водорода в 1 атмосферу в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит и целит элюировали с помощью 2×10 мл EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 230 мг масла, которое использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение (1R,2R,6*S*)-2-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)-6-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-2-метилциклогексанола (50f)

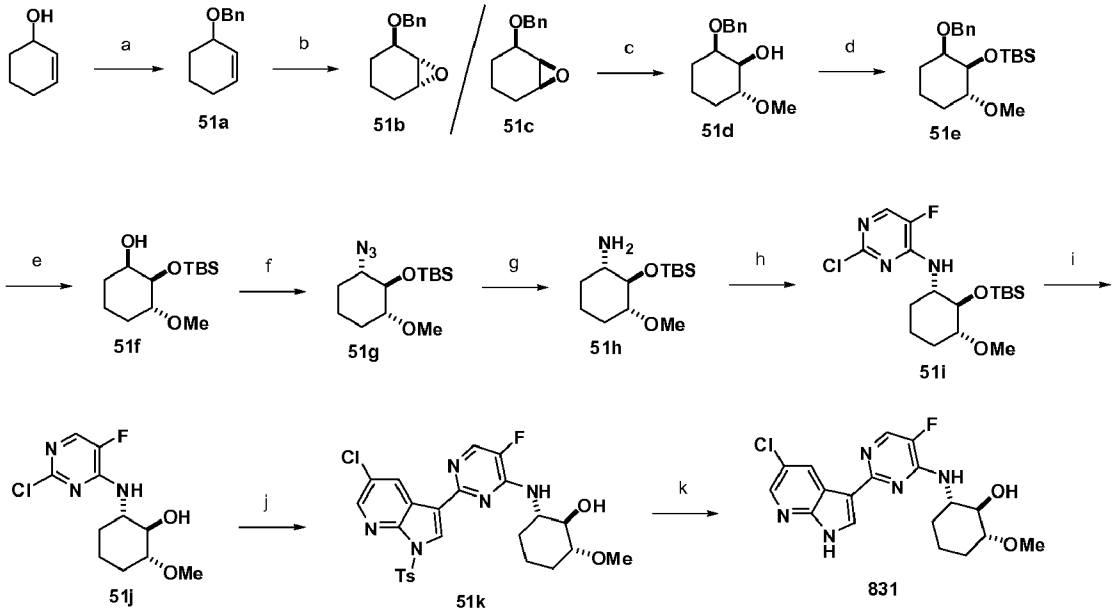
В перемешиваемую суспензию (1R,2R,6*S*)-6-амино-2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-2-метилциклогексанола, **50e**, (0,16 г, 0,62 ммоль) в ТГФ (8 мл) в условиях микроволнового излучения в герметично закрытом сосуде добавляли 5-хлор-3-(5-фтор-4-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин, **1a**, (0,29 г, 0,63 ммоль), затем *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,13 мл, 0,74 ммоль). Полученную реакционную смесь закрывали и нагревали до температуры 70°C, перемешивали в течение 14 час. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, добавляли воду (2 мл), концентрировали при пониженном давлении для удаления ТГФ. Сырой

продукт разбавляли этилацетатом (25 мл), нерастворимый продукт (сульфон **1a**) удаляли фильтрацией. Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором (2×5 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали на слое из силикагеля, используя 10-30% этилацетат в гексане в качестве элюента, с получением 350 мг (1R,2R,6*S*)-2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-6-[[2-метил[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиридин-4-ил]амино]циклогексанола (**50f**).

Получение (1R,2R,3*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексан-1,2-диола (860)

В перемешиваемый раствор (1R,2R,6*S*)-2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-6-[[2-метил[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиридин-4-ил]амино]циклогексанола, **50f**, (0,11 г; 0,16 ммоль) в ТГФ (2 мл) при комнатной температуре, добавляли фторид тетрабутиламмония (1,5 эквив.) и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 час, после чего точечный ВЭЖХ-анализ обнаруживал отсутствие исходного продукта, но наблюдался детозилированный продукт с незначительным десилилированием. Добавляли еще эквивалент TBAF и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь суспендировали в этилацетате (10 мл), промывали H_2O (2×4 мл), насыщенным водным раствором NH_4Cl (2 мл) и насыщенным солевым раствором (2 мл). Органическую фазу сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме с получением 139 мг сырого продукта. Сырой остаток очищали с помощью обращеннофазовой ВЭЖХ (5-95% MeOH/вода w/HCl буфер в течение 15 минут) с получением 15 мг желаемого продукта, **860**. ЖХМС M+1=392,34

Общая схема 51



(a) NaH, BnBr, ТГФ, 60°C; (b) 3-хлорпероксибензойная кислота, CH_2Cl_2, 0°C; (c) H_2SO_4, MeOH (d) TBSCl, имидазол, DMAP, ДМФ; (e) H_2, Pd-C (10%), EtOAc; (f) трифенилфосфин, диизопропилазадикарбоксилат, дифенилфосфорил азид, ТГФ; (g) H_2, Pd-C (10%), EtOAc; (h) 2,4-дихлор-5-фторпиримидин, K_2CO_3, CH_3CN/IPA; (i) TsOH, MeOH; (j) 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин, водный Na_2CO_3, CH_3CN, микроволновое излучение, 120°C; (k) LiOH, H_2O/ТГФ, микроволновое излучение, 120°C.

Получение ((циклогекс-2-енилокси)метил)бензола (51a)

Раствор циклогекс-2-ен-1-ола (10,0 г, 101,9 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) добавляли в перемешиваемую суспензию, содержащую гидрид натрия (8,0 г, 199,7 ммоль) (60%-я дисперсия в масле) и бензилбромид в безводном ТГФ (250 мл), поддерживая температуру 50°C. Полученный раствор перемешивали при температуре 55-60°C в течение 18 час. После охлаждения до температуры окружающей среды добавляли воду для гашения реакции и смесь разбавляли эфиром (500 мл). Органическую фазу отделяли, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме до масла, которое подвергали фильрации через тонкий слой силикагеля с получением 16,1 г желаемого продукта **51a**, который использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение *рацемических цис- и транс*-1-бензилокси)-7-оксабицикло[4,1,0]гептанов (51b и 51c)

Раствор бензилового эфира **51a** (16,10 г, 0,89 моль) в 500 мл CH_2Cl_2 при температуре 0°C по частям обрабатывали 77% m-CPBA (21,08 г; 0,09 моль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 2 час, затем при комнатной температуре в течение 12 час. Когда реакция полностью завершалась, реакционную смесь гасили тиосульфатом натрия (100 мл) и органическую фазу затем промывали еще 100 мл тиосульфата натрия, затем водным раствором $NaHCO_3$, 5% NaOH (200 мл) и, наконец, водой. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме с получением масла, которое очищали путем хроматографии на силикагеле (от 5% до 20% Et_2O/гексан) с получением 11,44 г *транс*-эпоксида **51b** и 3,95 г ц*ис*-эпоксида **51c**, (66:34 соотношение).

Получение *рацемического* 1-бензилокси-3-метоксициклогексан-2-ола (51d)

Раствор ц*ис*-1-бензилокси)-7-оксабицикло[4,1,0]гептана, **51c**, (2,0 г; 9,8 ммоль) в 0,2н серной кислоте (9,8 ммоль) в 30 мл безводного метанола перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью эфира. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме с получением 2,31 г масла, которое использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение *рацемического* [1-бензилокси-3-метокси-2-циклогексанокси]трет-бутилдиметилсилана (51e)

К раствору 1-бензилокси-3-метоксициклогексан-2-ола, **51d**, (2,31 г, 9,78 ммоль), *трет*-бутилхлордиметилсилана (2,21 г, 2,73 мл, 14,66 ммоль) в 20 мл сухого ДМФ при комнатной температуре добавляли 4H-имидазол (1,997 г, 29,33 ммоль) и каталитическое количество 4-диметиламинопиридина (0,12 г, 0,98 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем разбавляли эфиром, промывали водой, насыщенным водным раствором лимонной кислоты и опять водой. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и

концентрировали в вакууме. Бесцветное сырое масло использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение *рацемического* [1-гидрокси-3-метокси-2-циклогексанокси]трет-бутилдиметилсилана (51f)

Раствор *рацемического* [1-бензилокси-3-метокси-2-циклогексанокси]*трет*-бутилдиметилсилана, **51e**, (3,4 г, 9,7 ммоль) растворяли в этилацетате (50 мл) и гидрировали при давлении водорода 45 фунтов на кв. дюйм на Pd-C 10% в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали на фильтре нейлон/стекловолокно с получением после концентрирования в вакууме 2,72 г желаемого продукта **51f**. Данный продукт использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение *рацемического* [1-азидо-3-метокси-2-циклогексанокси]трет-бутилдиметилсилана (51g)

К раствору *рацемического* [1-гидрокси-3-метокси-2-циклогексанокси]*трет*-бутилдиметилсилана, **51f**, (2,5 г; 9,6 ммоль) в 60 мл сухого ТГФ при комнатной температуре добавляли трифенилфосфин (5,0 г; 19,2 ммоль), DIAD (3,9 г; 19,2 ммоль) и дифенилфосфорилазид (5,3 г; 19,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 час. Растворитель концентрировали в вакууме и полученное масло очищали путем хроматографии на силикагеле (от 10% Et_2O-гексан до простого эфира, градиент) с получением 2,57 г желаемого продукта **51g**.

Получение *рацемического* [1-амино-3-метокси-2-циклогексанокси]трет-бутилдиметилсилана (51h)

Раствор *рацемического* [1-азидо-3-метокси-2-циклогексанокси]*трет*-бутилдиметилсилана, **51g**, (2,57 г; 6,3 ммоль) в 20 мл этилацетата гидрировали на Pd-C 10% (5% моль; Degussa) под давлением 45 фунтов на кв. дюйм в течение 1 час в аппарате Парра для гидрирования. Реакционную смесь фильтровали через найлон и стеклофильтр и концентрировали в вакууме с получением 2,32 г желаемого продукта **51h** в виде твердого вещества белого цвета.

Получение *рацемического N*-((1-2-(*трет*-

бутилдиметилсилилокси)-3-метоксициклогексил)-2-хлор-5-фторпиримидин-4-амина (51i)

В колбу помещали *рацемический* [1-амино-3-метокси-2-циклогексанокси]*трет*-бутилдиметилсилан, **51h**, (2,32 г; 6,26 ммоль). К нему добавляли MeCN и IPA (1,5:1 об./об.) до общего объема 125 мл. В раствор добавляли карбонат дикалия (4,32 г, 31,30 ммоль) и смесь оставляли перемешиваться 30 минут при комнатной температуре (для удаления той воды, которая могла бы присутствовать). К полученной смеси добавляли 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (3,14 г, 18,78 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 час. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (20-100% эфира/гексаны, градиент) с получением 2,27 г чистого рацематного соединения **51i**.

Получение (1*R*,2*S*,6*R*)-2-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-6-метоксициклогексанола (51j)

К раствору *рацемического* *N*-((1-2-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)-3-метоксициклогексил)-2-хлор-5-фторпиримидин-4-амина, **51i**, (1,96 г, 5,03 ммоль) в 30 мл MeOH добавляли п-TsOH (1,73 г; 10,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 час и затем концентрировали досуха. Остаток растворяли в EtOAc (125 мл) и промывали водным карбонатом калия 1М (2×50 мл), затем насыщенным солевым раствором. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением после разделения энантиомеров с помощью SFC (50% EtOH-50% CO_2; 10 мл/мин; 100 бар) 635 мг хирального спирта **51j** в виде твердого вещества белого цвета.

Получение (1*R*,2*S*,6*R*)-2-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-6-метоксициклогексанола (51k)

В пробирку для микроволновой печи помещали 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин (0,10 г, 0,23 ммоль). К нему добавляли ацетонитрил (0,61 мл) и раствор обескислороживали с помощью

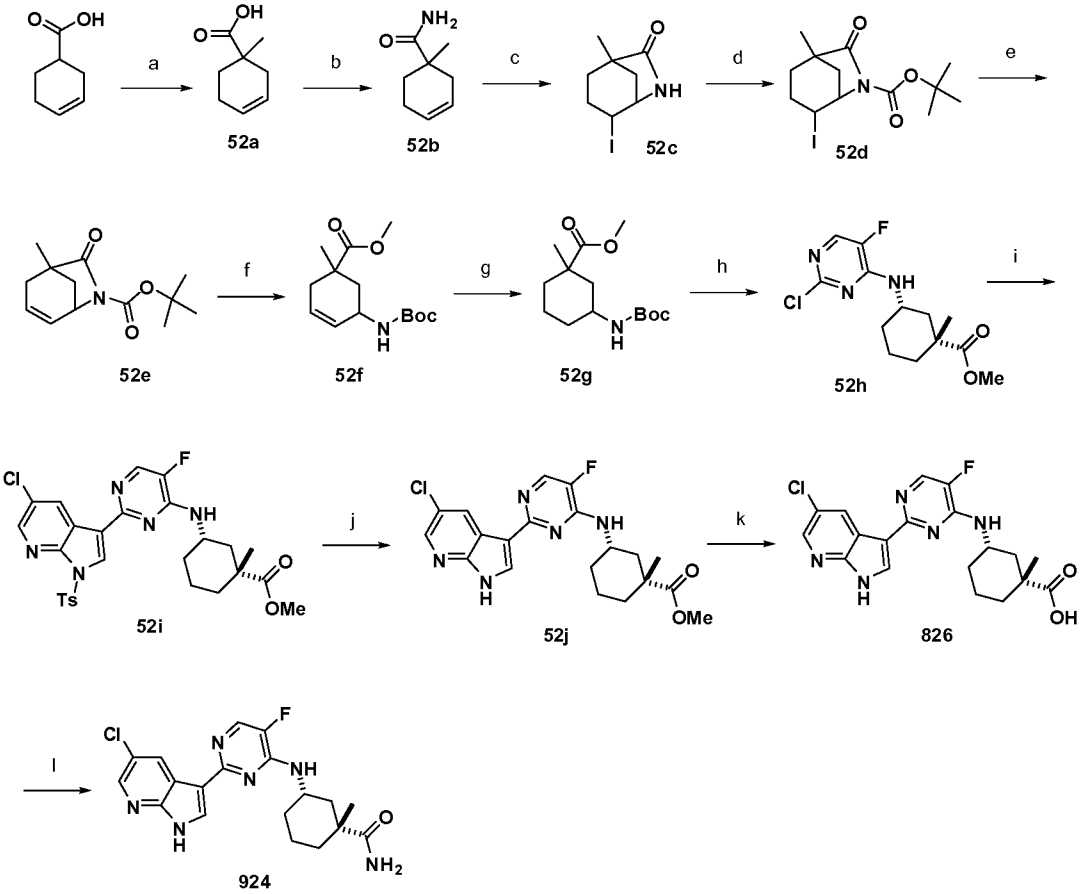
азота. К реакционной смеси добавляли (1*R*,2*S*,6*R*)-2-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-6-метоксициклогексанол, **51j**, (0,04 г, 0,14 ммоль) и катализатор палладий (24 мг) и затем водный карбонат натрия (0,21 мл 2М раствора, 0,41 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали при 120°C в микроволновом реакторе в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (40 мл), фильтровали через флоризил и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта в виде твердого вещества зеленого цвета. Его очищали путем хроматографии на силикагеле (20-75% EtOAc/гексаны, градиент). Полученный продукт использовали напрямую на следующей стадии.

ЖХМС (М+1) = 546,35.

Получение (1*R*,2*S*,6*R*)-2-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-6-метоксициклогексанола (831)

В сосуд для микроволнового излучения помещали азаиндол **51k** (0,050 г; 0,092 ммоль). К нему добавляли 3 мл ТГФ и 0,9 мл 0,8 М LiOH. Сосуд герметично закрывали и нагревали при 120°C в течение 15 минут в условиях микроволнового излучения. Когда реакция полностью завершалась, ее нейтрализовали с помощью 9 эквивалентов 1н HCl (0,704 мл), затем добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и органическую фазу отделяли и помещали на силикагель для очистки и элюировали градиентом w/от 2% MeOH до 12% в течение 10 минут (4-г колонка) с получением 34,5 мг (91%) желаемого продукта **831**.

Общая схема 52



(a) LDA, йодметан, ТГФ, -78°C; (b) $SOCl_2$, ДМФ, CH_2Cl_2, кипячение с обратным холодильником, затем NH_4OH; (c) TMSOTf, йод, Et_3N, пентан, CH_2Cl_2; (d) Boc_2O, DMAP, CH_2Cl_2; (e) 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен, толуол, кипячение с обратным холодильником; (f) Cs_2CO_3, MeOH; (g) H_2, Pd-C (5%), MeOH, 2 дня; (h) HCl, MeOH; 2,4-дихлор-5-фторпиримидин, $^iPr_2NEt$, ДМФ; хиральное разделение с помощью SFC; (i) 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин, $Pd(Ph_3P)_4$, Na_2CO_3, ТГФ/H_2O, кипячение с обратным холодильником; (j) NaH, MeOH; (k) LiOH, H_2O/MeOH; (l) гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-[бис(диметиламино)метилен]оксония, $^iPr_2Net$, ТГФ, NH_4Cl.

Получение 1-метилциклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты (52a)

N-Изопропилпропан-2-амин (50,1 г, 69,5 мл, 495,5 ммоль) растворяли в 50 мл ТГФ. В раствор добавляли н-бутиллитий (174,4 мл 2,5М раствора в гексане, 436,0 ммоль) при температуре -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 минут при

температуре -78°C. В реакционную смесь затем добавляли циклогекс-3-ен-1-карбоновую кислоту (25,0 г, 198,2 ммоль) и реакционной смеси давали нагреться до температуры 60°C в течение 2 час. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли йодметан (29,5 г, 13,0 мл, 208,1 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи и затем гасили с помощью 1 н HCl до установления pH<4. Сырой продукт экстрагировали CH_2Cl_2 и водой. Органическую фазу концентрировали в вакууме до масла желтого цвета (27 г) и использовали без дополнительной очистки.

MS/RT: 141,09 (M+H)/1,65

Получение 1-метилциклогекс-3-ен-1-карбоксамида (52b)

К раствору 1-метилциклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты, **52a**, (54,0 г, 385,2 ммоль), растворенной в CH_2Cl_2 (200 мл), добавляли тионилхлорид (56,2 мл, 770,4 ммоль) и 1 мл ДМФ. Реакционную смесь нагревали при кипячении в течение 3 час, затем охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток опять растворяли в 200 мл CH_2Cl_2. В реакционную смесь медленно добавляли гидроксид аммония (148,2 мл 13М раствора, 1,9 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 и водой. Органическую фазу концентрировали в вакууме и очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc), получая 25 г 1-метилциклогекс-3-ен-1-карбоксамида.

MS/RT: 139,96 (M+H)/2,66

Получение 4-йод-1-метил-6-азабицикло[3,2,1]октан-7-она (52c)

Раствор 1-метилциклогекс-3-ен-1-карбоксамида, **52b**, (5,0 г, 35,9 ммоль) растворяли в 100 мл пентана и CH_2Cl_2, охлаждали до температуры 0°C и обрабатывали триэтиламином (11,0 мл, 79,0 ммоль) и триметилсилилтрифлатом (14,3 мл, 79,0 ммоль), последовательно. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Нижний слой удаляли с помощью пипетки. Верхний пентановый слой концентрировали в вакууме и полученный остаток растворяли в ТГФ (100 мл). В перемешиваемую реакционную смесь добавляли йод (20,1 г, 79,02 ммоль) и

реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. После гашения с помощью Na_2SO_3 и $NaHCO_3$ реакционную смесь распределяли между CH_2Cl_2 и водой. Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4, концентрировали в вакууме до масла темно-желтого цвета (9,5 г), которое использовали без дополнительной очистки.

MS/RT: 266,06(M+H)/2,39

Получение *трет*-бутил 4-йод-1-метил-7-оксо-6-азабицикло[3,2,1]октан-6-карбоксилата (52d)

К раствору 4-йод-1-метил-6-азабицикло[3,2,1]октан-7-она, **52c**, (9,5 г, 35,8 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) добавляли DMAP (0,2 г, 1,8 ммоль), триэтиламин (15,0 мл, 107,5 ммоль) и *трет*-бутоксикарбонил *трет*-бутилкарбонат (7,8 г, 35,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Продукт экстрагировали CH_2Cl_2 и водой. Органический слой концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (4:1 гексан:EtOAc), получая 7,6 г.

MS/RT: 366,06 (M+H)/3,95

Получение *трет*-бутил 4-йод-1-метил-7-оксо-6-азабицикло[3,2,1]окт-3-ен-6-карбоксилата (52e)

К раствору *трет*-бутил 4-йод-1-метил-7-оксо-6-азабицикло[3,2,1]октан-6-карбоксилата, **52d**, (7,6 г, 20,8 ммоль) в 100 мл толуола добавляли 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (6,2 мл, 41,6 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (4:1 гексан:EtOAc), получая 4,9 г желаемого продукта, **52e**.

MS/RT: 238,14 (M+H)/3,33

Получение метил 5-(*трет*-бутоксикарбониламино)-1-метилциклогекс-3-енкарбоксилата (52f)

К раствору *трет*-бутил 1-метил-7-оксо-6-азабицикло[3,2,1]окт-3-ен-6-карбоксилата, **52e**, (4,93 г, 20,78 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли карбонат цезия (13,54 г, 41,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и затем концентрировали в вакууме. Соли цезия высаживали с помощью Et_2O

и фильтровали. Эфирный фильтрат упаривали с получением 5,5 г масла желтого цвета, которое использовали без дополнительной очистки.

MS/RT: 270,17 (M+H)/3,64

Получение метил 5-(*трет*-бутоксикарбониламино)-1-метилциклогексанкарбоксилата (52g)

Метил 5-(*трет*-бутоксикарбониламино)-1-метилциклогекс-3-енкарбоксилат, **52f**, (5,59 г, 20,75 ммоль) растворяли в 100 мл MeOH. В перемешиваемый раствор добавляли 5%-й палладий-на-углероде (1,11 г, 10,38 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода из баллона в течение 2 дней. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали в вакууме и использовали без дополнительной очистки.

MS/RT: 272,24(M+H)/3,62

Выделение (1R,3S)-метил 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанкарбоксилата (52h)

Перемешиваемый раствор метил 5-(*трет*-бутоксикарбониламино)-1-метилциклогексанкарбоксилата, **52g**, (5,63 г, 20,75 ммоль) в MeOH (20 мл) обрабатывали газообразным HCl в течение 10 минут. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем концентрировали досуха и опять растворяли в ТГФ (50 мл). В реакционную смесь добавляли $^{i}Pr_2NEt$ (10,84 мл, 62,25 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (5,20 г, 31,12 ммоль), последовательно. Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение ночи, концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (1:1 гексан:EtOAc), получая 2,2 г рацемического продукта в виде масла желтого цвета. 300 мг рацемического метил 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанкарбоксилата подвергали хиральному разделению с помощью SFC, получая 100 мг желаемого продукта, **52h**, в виде масла желтого цвета.

MS/RT: 302,16 (M+H)/3,68

Получение (1R,3S)-метил 3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанкарбоксилата (52i)

В 25-мл круглодонной колбе объединяли (1R,3S)-метил 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанкарбоксилат, **52h**, (0,061 г, 0,202 ммоль), 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин (0,096 г, 0,222 ммоль), карбонат динатрия (0,064 г, 0,607 ммоль) в 5 мл ТГФ и 1 мл воды. Реакционную смесь дегазировали током азота. В реакционную смесь добавляли тетракистрифенилфосфинпалладий(0) (0,021 г, 0,202 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали путем хроматографии на силикагеле (4:1 гексан:EtOAc), получая 85 мг желаемого продукта, **52i.**

MS/RT: 572,33 (M+H)/6,27

Получение (1R,3S)-метил 3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанкарбоксилата (52j)

В перемешиваемый раствор (1R,3S)-метил 3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанкарбоксилата, **52i**, (0,085 г, 0,149 ммоль) в 10 мл MeOH добавляли NaH (0,004 г, 0,178 ммоль) при комнатной температуре. Полученную суспензию перемешивали в течение 2 час, гасили твердым NH_4Cl. Смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством хроматографии на силикагеле (3:1 гексан:EtOAc), получая 55 мг желаемого продукта, **52j.**

MS/RT: 418,32 (M+H)/3,30

(1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанкарбоновая кислота (826)

К раствору (1R,3S)-метил 3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанкарбоксилата, **52j**, (0,035 г, 0,083 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) и воде (1 мл), добавляли LiOH (0,004 г, 0,168 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 дней при комнатной температуре и затем концентрировали досуха. Остаток промывали этанолом. Объединенные этанольные промывки концентрировали в вакууме,

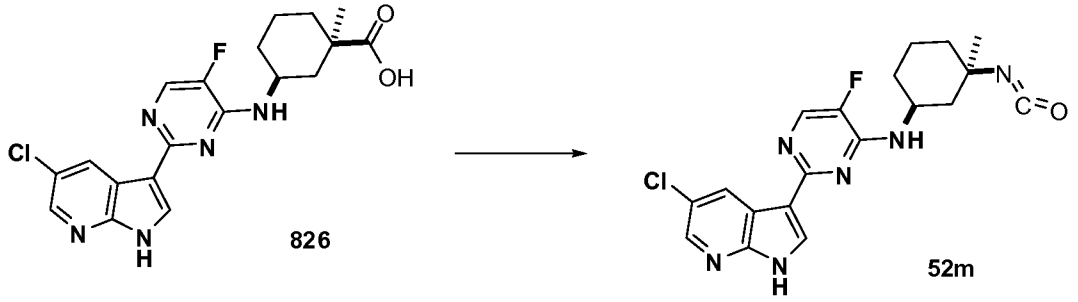
получая 30 мг желаемого продукта в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

^{1}H ЯМР: (300 МГц, ДМСО) δ 12,34 (с, H), 8,74 (д, J=2,3 Гц, H), 8,33 (д, J=2,3 Гц, H), 8,28 (д, J=1,6 Гц, H), 8,17-8,12 (м, H), 4,34 (с, H), 4,29 (с, H), 3,89 (с, H), 3,55 (д, J=6,3 Гц, H), 3,32 (с, H), 2,50 (с, H), 2,29 (с, H), 1,95-1,90 (м, H), 1,82 (д, J=6,6 Гц, H), 1,76 (с, 3H), 1,67 (с, H), 1,55 (с, H), 1,44-1,42 (м, H), 1,31 (с, H), 1,23 (с, H), 1,17 (с, H), 1,07 (с, H), 0,84 (д, J=6,9 Гц, H) и -0,00 (д, J=1,0 Гц, H) м.д.; MS/RT: 404,24 (M+H)/3,39.

Получение (1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-метилциклогексанкарбоксамида (924)

(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-метилциклогексанкарбоновую кислоту, **826**, (0,050 г, 0,108 ммоль), гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-[бис(диметиламино)метилен]оксония (0,081 г, 0,216 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,075 мл, 0,432 ммоль) объединяли в 5 мл ТГФ. В реакционную смесь затем добавляли гидрохлорид аммония (0,002 г, 0,032 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. После концентрирования при пониженном давлении смесь очищали с помощью обращеннофазовой ВЭЖХ хроматографии, получая 3,3 мг желаемого продукта.

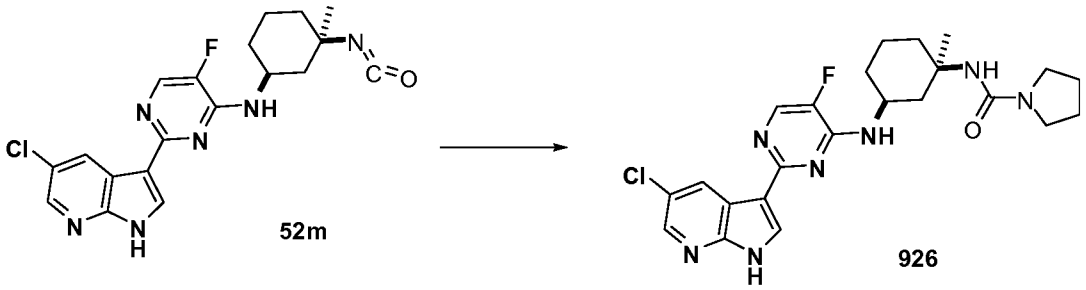
^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,85 (д, J=2,4 Гц, H), 8,22 (д, J=2,3 Гц, H), 8,16 (с, H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, H), 7,86 (с, H), 3,48 (д, J=7,0 Гц, H), 2,80 (с, H), 2,15 (с, H), 2,0 (с, H), 1,86 (квин, J=3,3 Гц, H), 1,80 (с, 3H), 1,74 (м, 2H), 1,44 (с, 6H); ЖХ/МС: 403,34 (M+H), RT=1,77.



Получение 2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1S,3R)-3-изоцианато-3-метилциклогексил)пиримидин-4-амина (52m)

К раствору (1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-метилциклогексанкарбоновой кислоты, **826**, (0,100 г, 0,216 ммоль) и (азидо(фенокси)фосфорил)оксибензола (0,093 мл, 0,432 ммоль) в 10 мл толуола добавляли 1 мл *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амина. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (EtOAc), получая 40 мг желаемого продукта в виде белой пены.

MS/RT: 401,23 (M+H)/3,89



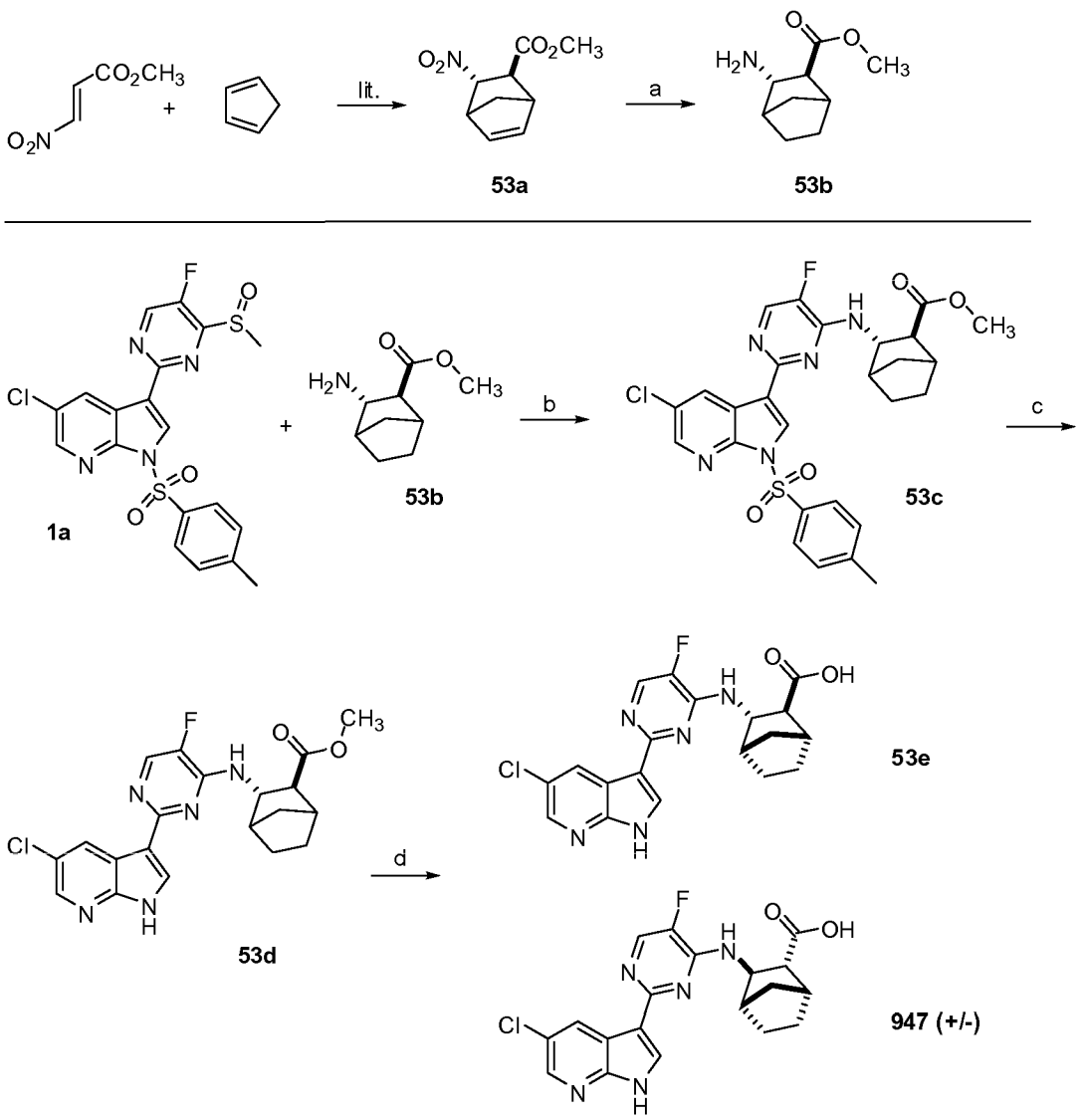
Получение *N*-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексил)пирролидин-1-карбоксамида (926)

Раствор 2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1S,3R)-3-изоцианато-3-метилциклогексил)пиримидин-4-амина, **52m**, (0,035 г, 0,087 ммоль) в 3 мл NMP с 0,5 мл пирролидином нагревали при температуре 200°C в условиях микроволнового излучения в течение 30 минут. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме и очищали с помощью обращеннофазовой ВЭЖХ хроматографии, получая 8,7 мг желаемого продукта в виде твердого вещества рыжевато-коричневого цвета.

^{1}H ЯМР: (300,0 МГц, MeOD) δ 8,76 (д, J=2,4 Гц, H), 8,44-8,38 (м, 2H), 8,27 (д, J=5,6 Гц, H), 4,87 (д, J=5,1 Гц, H), 4,64-4,56 (м, 4H), 3,38-3,19 (м, 2H), 2,65 (с, 2H), 2,46 (м, H), 2,42 (с, 3H), 2,16 (с, H), 2,07 (т, J=12,0 Гц, H), 2,00 (с, H), 1,88 (кв, J=6,6 Гц, H), 1,88 (с, H), 1,70 (с, H) и 1,61 (д,

J=12,8 Гц, H) м.д.; MS/RT: 472,38.

Общая схема 53



(a) H_2, Pd-C, MeOH; (b) Na_2CO_3, ТГФ-CH_3CN, 135°C; (c) NaOMe, MeOH, DCM; (d) NaOH, MeOH, ТГФ.

Получение (+/-)-2,3-транс-метил 3-нитробицикло[2,2,1]гепт-5-ен-2-карбоксилата (53a)

Данное соединение получали в виде смеси транс-изомеров (эндо:экзо = 84:16) в соответствии со способом, описанным в литературе: Chang, Linda L.; Truong, Quang; Doss, George A.; MacCoss, Malcolm; Lyons, Kathryn; McCauley, Ermengilda; Mumford, Richard; Forrest, Gail; Vincent, Stella; Schmidt, John A.; Hagmann, William K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17(3)*, 597-601.

Получение (+/-)-2,3-*транс*-метил 3-

аминобицикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилата (53b)

Смесь (+/-)-2,3-транс-метил 3-нитробицикло[2,2,1]гепт-5-ен-2-карбоксилата, **53a**, (0,32 г, 1,62 ммоль) и Pd-C (10%) в MeOH продували и помещали в атмосферу H_2 (50 фунтов на кв. дюйм) и встряхивали в течение ночи. Смесь фильтровали через целит, концентрировали в вакууме и дважды подвергали азеотропной отгонке с CH_3CN для удаления следов MeOH.

^{1}H ЯМР сырой смеси показывал присутствие как *эндо*, так и *экзо* продуктов (84:16 = *эндо*:*экзо*), которые использовали напрямую в следующей реакции без дополнительной очистки.

Получение (+/-)-2,3-*транс*-метил 3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)бицикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилата (53c)

Смесь 5-хлор-3-(5-фтор-4-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина, **1a**, (0,46 г, 1,00 ммоль) и (+/-)-*транс*-метил 3-аминобицикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилата, **53b**, (0,27 г, 1,60 ммоль) (84:16 = *эндо*:*экзо*) и свежеосажденный Na_2CO_3 (0,32 г, 2,99 ммоль в ТГФ (3,7 мл) и CH_3CN (1,2 мл) нагревали при 120°C в течение 20 мин при воздействии микроволнового излучения. Реакционную смесь фильтровали и твердый продукт промывали Et_2O и ТГФ. Органический слой концентрировали в вакууме, что давало сырой продукт, который очищали путем хроматографии на силикагеле (0-40% EtOAc/гексан, градиент), чтобы получить желаемый продукт (352 мг) в виде неразделимой смеси *транс-эндо* и *транс-экзо*-изомеров (*эндо*:*экзо* = 85:15), как показывали данные ЯМР.

ЖХ/МС R_t=6,13 мин, (M+H) 570,34.

(+/-)-2,3-*транс-эндо*-метил 3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)бицикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилат (53d) и

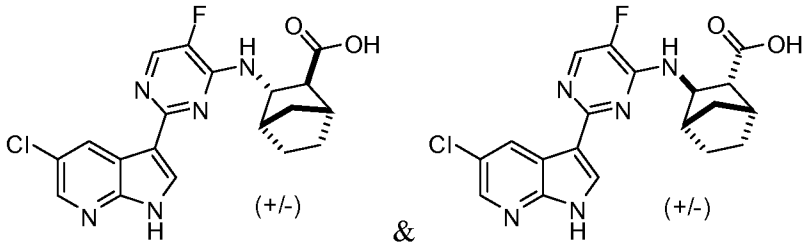
(+/-)-2,3-*транс-экзо*-метил 3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)бицикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилат (53d)

К раствору *транс-эндо*- и *транс-экзо*-метил 3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)бицикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилатов, **53c**, (0,18 г,

0,31 ммоль) в MeOH (3 мл) и CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли NaOMe (3 мл 25% масс./об., 13,88 ммоль). Через 90 секунд добавляли раствор NH_4Cl (5 мл) для гашения реакции. Смесь распределяли между водным NH_4Cl (полунасыщенный) и EtOAc. Водный слой опять экстрагировали и объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (SiO_2, 0-15% MeOH-DCM, градиент) давала желаемый продукты в виде смеси (твердое вещество белого цвета): 112 мг. ^{1}H ЯМР показывал, что желаемый продукт находился в виде смеси эндо- и экзо-изомеров (*эндо*:*экзо* = 84:16), которую обрабатывали напрямую на стадии гидролиза.

(+/-)-2,3-*Транс*-*экзо*-метил 3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)бицикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилат (53d): второстепенный изомер (*экзо*): ЖХ/МС (метод: m117) RT=3,17 мин, (M+H) 416,27.

(+/-)-2,3-*Транс*-*эндо*-метил 3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)бицикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилат (53d): основной изомер (*эндо*): ЖХ/МС (метод: m117) R_t=3,49 мин, (M+H) 416,27.



946 (+/-) **947 (+/-)**

(946) (+/-)-2,3-*транс*-*эндо*-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)бицикло[2,2,1]гептан-2-карбоновая кислота и

(947) (+/-)-2,3-*транс*-*экзо*-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)бицикло[2,2,1]гептан-2-карбоновая кислота

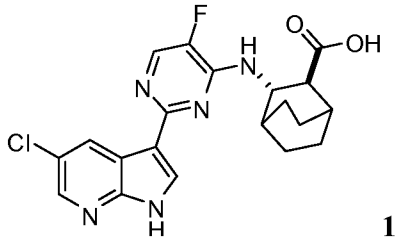
В перемешиваемый раствор исходных сложных метиловых эфиров, **53d**, (0,076 г, 0,183 ммоль) (84:16 = *эндо*:*экзо*) в ТГФ (0,60 мл) и MeOH (0,10 мл), добавляли NaOH (0,10 мл 2M

раствора, 0,201 ммоль). Течение реакции отслеживали с помощью ТСХ. Через 30 мин добавляли дополнительное количество NaOH (0,18 мл 2М раствора, 0,37 ммоль) и MeOH (0,18 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 16 часов. Смесь нейтрализовали с помощью HCl (1М) и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ давала 52 мг главного изомера **(946)** и 11 мг неглавного изомера **(947)** в виде солей хлористоводородной кислоты.

(946) основной (*эндо*) изомер: ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,82 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,39 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,31 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,11 (м, 1H), 2,85 (ушир.с, 1H), 2,68 (ушир.с, 1H), 2,62 (д, J=4,8 Гц, 1H), 1,92 (д, J=10,1 Гц, 1H) и 1,77-1,51 (м, 5H) м.д.; ЖХ/МС R_t=3,51, (M+H) 402,32.

(947) второстепенный (*экзо*) изомер: ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,87 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,39 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,30 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,73 (д, J=3,3 Гц, 1H), 3,12 (м, 1H), 2,76 (ушир.с, 1H), 2,56 (д, J=4,2 Гц, 1H), 1,86 (д, J=9,5 Гц, 2H), 1,79-1,49 (комплекс м, 2H) и 1,51 (встроенный д, J=10,4 Гц, 2H) м.д.; ЖХ/МС R_t=3,42, (M+H) 402,32.

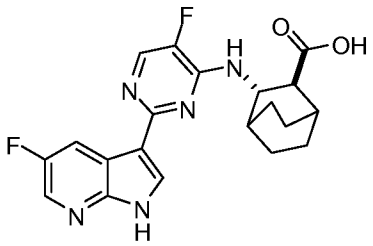
(1184) (2S,3S)-3-((2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)бицикло[2,2,2]октан-2-карбоновая кислота



1184

Соединение **1184** получали тем же способом, который описан для соединений **946** и **947.**

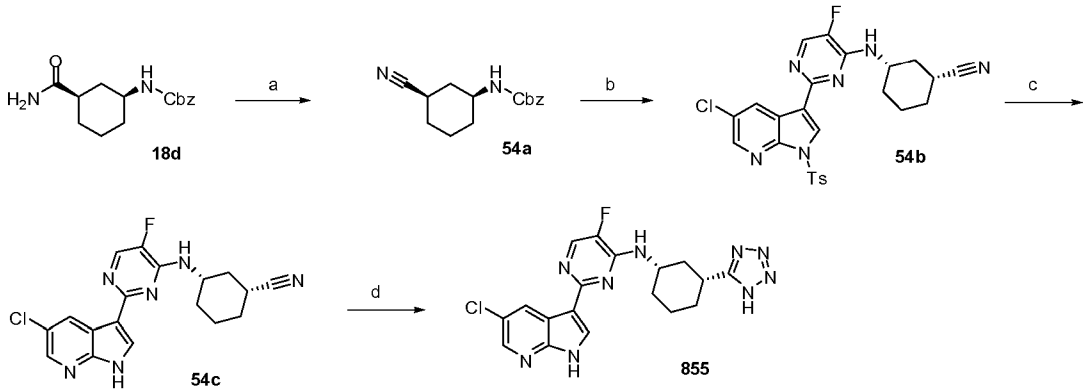
(1070) (2S,3S)-3-((2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)бицикло[2,2,2]октан-2-карбоновая кислота



1070

Соединение **1070** получали тем же способом, который описан для соединений **946** и **947.**

Общая схема 54



(a) Цианохлорид, ДМФ, 0°C; (b) $Pd(OH)_2$/углерод, H_2; 5-хлор-3-(5-фтор-4-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил)-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин, $^iPr_2NEt$/ТГФ 45°C; (c) Na/MeOH; (d) $(н\text{-}Bu)_2SnO$, $TMSN_3$, толуол, 110°C.

Получение бензил (1S,3R)-3-цианоциклогексилкарбамата (54a)

Суспензию бензил *N*-[(1S,3R)-3-карбамоилциклогексил]карбамата, **18d**, (0,69 г, 2,50 ммоль) в ДМФ (10 мл) при температуре 0°C обрабатывали 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазином (0,61 г, 3,29 ммоль) и оставляли перемешиваться, при этом она медленно нагревалась до комнатной температуры. Через 20 минут раствор становился золотым по цвету. Через 1 час образовывался осадок. Перемешивали в течение еще 3 часов, затем гасили с помощью ледяной воды (100 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×125 мл), затем промывали 1н HCl (100 мл). Органический слой концентрировали в вакууме с получением 730 мг остатка, который очищали, используя слой из силикагеля (45 мл), используя смесь 30% EtOAc/гексан в качестве элюента с получением после вакуумной сушки 621 мг твердого вещества белого цвета.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,45-7,30 (м, 5H), 5,09 (с, 2H), 4,67 (с, 1H), 3,49 (с, 1H), 2,66-2,32 (м, 2H), 2,16-1,79 (м, 3H), 1,52-1,03 (м, 4H).

Получение (1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбонитрила (54b)

Бензил *N*-[(1S,3R)-3-цианоциклогексил]карбамат (0,26 г, 1,02 ммоль) растворяли в ТГФ (15 мл) и обрабатывали 0,13 г 20% катализатора Пирлмана (Pearlman) (50% влажности по массе). Суспензию дегазировали водородом в течение 2 мин, затем помещали в статическую атмосферу водорода. Через 135 мин анализ ТСХ показывал отсутствие исходного продукта. Суспензию фильтровали через целит, промывали ТГФ и дегазировали азотом, затем добавляли ^{i}Pr$_2$NEt (0,21 мл, 1,23 ммоль) и 5-хлор-3-(5-фтор-4-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил)-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин, **1a**, (0,48 г, 1,02 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при температуре 45°C, затем концентрировали досуха, абсорбировали на силикагеле и очищали путем хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-60% EtOAc/гексан с получением 293 мг твердого вещества белого цвета.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,39 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,15-8,05 (м, 3H), 7,37-7,23 (м, 2H), 5,01 (д, J=6,2 Гц, 1H), 4,13 (с, 1H), 2,75 (д, J=23,0 Гц, 1H), 2,58 (с, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,20 (д, J=9,1 Гц, 2H), 2,03 (д, J=7,8 Гц, 1H), 1,78-1,43 (м, 4H), 1,26 (с, 1H).

Получение (1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбонитрила (54c)

(1R,3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексанкарбонитрил, **54b**, (0,29 г, 0,55 ммоль) суспендировали в MeOH (15 мл) и добавляли металлический натрий, и смесь нагревали при температуре 45°C. Натрий растворяли в указанном соединении. Смесь оставляли перемешиваться до полного завершения реакции согласно данным ТСХ и ЖХМС. Концентрировали для уменьшения объема, затем гасили с помощью смеси 1:1

насыщенный водный раствор NH_4Cl:вода (1 мл), затем концентрировали досуха. Остаток разбавляли EtOAc и промывали водой и насыщенным солевым раствором. Органический слой концентрировали в вакууме с получением 0,3 г твердого продукта желтого цвета, который абсорбировали на силикагеле и очищали, используя 40-г колонку isco со следующим градиентом, используя 20% MeOH:DCM в качестве элюента: 0-25%/6 мин удерживание 4 мин; 25-50%/4 мин удерживание 9 мин с получением 146 мг твердого вещества белого цвета. ЖХМС (10-90% MeOH:вода с муравьиной кислотой). ЖХМС RT 4,01 ES+ 371, ES- 369.

Получение (1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоксамида (847)

Образец (1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбонитрила обрабатывали смесью 4н HCl/диоксан и нагревали при температуре 78°C в течение ночи. Концентрировали досуха, затем гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и добавляли CH_2Cl_2, что давало взвесь. Фильтровали и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 189 мг остатка оранжевого цвета, который очищали путем хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH:CH_2Cl_2, градиент) с получением 9,9 мг твердого продукта: ЖХМС (10-90% MeOH:вода с муравьиной кислотой): RT 3,79 мин ES+ 389.

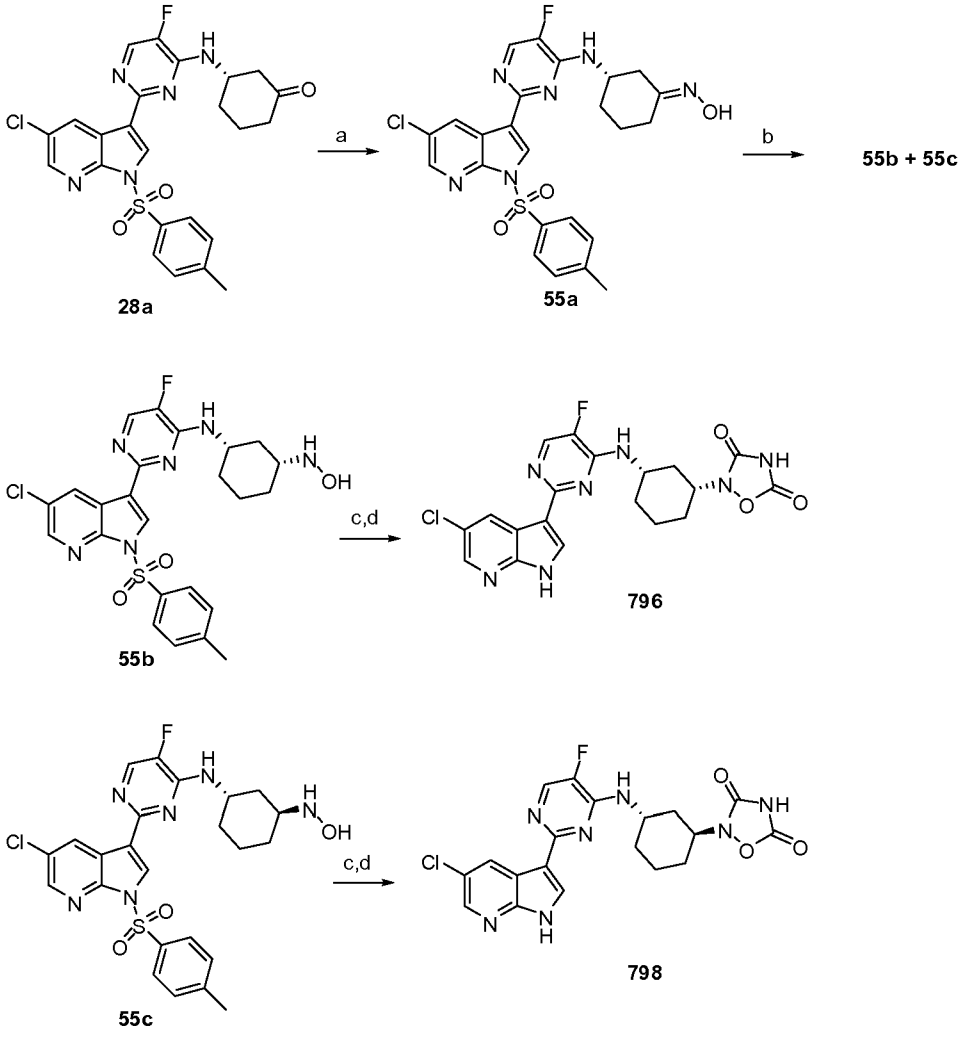
Получение *N*-((1S,3R)-3-(1H-тетразол-5-ил)циклогексил)-2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амина (855)

Суспензию дибутил(оксо)олова (0,016 г, 0,064 ммоль) и (1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексанкарбонитрила (**54c**) (0,043 г, 0,107 ммоль) в толуоле (3 мл) обрабатывали азидо(триметил)силаном (0,200 мл, 1,507 ммоль). Смесь нагревали в герметично закрытой пробирке при температуре 120°C в течение ночи. Смесь абсорбировали на силикагеле и очищали путем хроматографии на силикагеле (25-50% градиент 20% MeOH:DCM, содержащий модификатор 0,5% AcOH). Объединенные фракции

концентрировали досуха, что давало остаток, который растирали в эфире, затем сушили в вакууме при температуре 45°C с получением 44 мг твердого вещества желтого цвета.

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,33 (с, 1H), 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,41-8,04 (м, 3H), 7,62 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,30 (с, 1H), 3,54-3,06 (м, 3H), 2,67-2,31 (м, 1H), 2,23-1,33 (м, 6H).

Общая схема 55



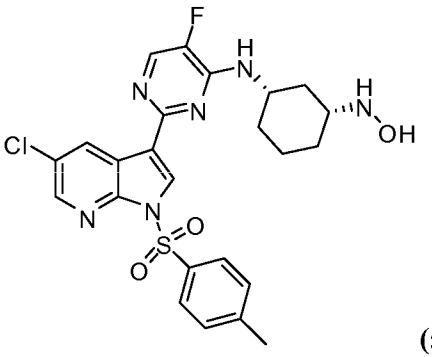
(a) гидроксиламин-HCl, EtOH; (b) 5-этил-2-метилпиридинийборан, HCl, MeOH; (c) N-(оксометилен)карбамоилхлорид, ТГФ; (d) NaOMe, MeOH.

Получение оксима (*S*)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанона (55a)

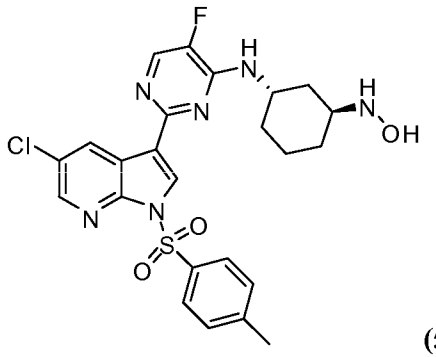
В раствор (3*S*)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексанона (0,41 г, 0,81 ммоль) в EtOH (8,2 мл)

добавляли гидрохлорид гидроксиламина (0,11 г, 1,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь нагревали до температуры 70°C в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, суспедировали в EtOAc-DCM, промывали полунасыщенным солевым раствором (2×) и фильтровали через слой SiO_2. Полученный остаток подвергали азеотропной отгонке с CH_3CN (2×) с получением порошка не совсем белого цвета, который использовали без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,51 (д, J=10,8 Гц, 1H), 8,32 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,10-8,04 (м, 3H), 7,38 (д, J=8,2 Гц, 2H), 4,29-4,15 (м, 1H), 3,79-3,74 (м, 0,6H), 2,41 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,30-2,16 (м, 2H), 2,06-1,84 (м, 4H) и 1,66-1,59 (м, 2H) м.д.; ЖХ/МС (метод: m120) R_t=3,90 мин, (M+H) 529,44.



(55b) &



(55c)

2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-((1S,3R)-3-(гидроксиамино)циклогексил)пиримидин-4-амин (55c) и

2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-((1S,3S)-3-(гидроксиамино)циклогексил)пиримидин-4-амин (55b) :

В перемешиваемый раствор оксима (*S*)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанона (0,20 г, 0,38 ммоль) и HCl (0,19 мл 6 М, 1,134 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли (5-этил-2-метилпиридинийборан (0,12 мл, 0,76 ммоль) при комнатной температуре. Через 30 мин реакционную смесь гасили $NaHCO_3$. Смесь тщательно экстрагировали Et_2O, EtOAc, CH_2Cl_2 и EtOAc. Каждую органическую часть промывали насыщенным солевым раствором и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4,

фильтровали и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (SiO_2, 20-100% EtOAc-гексан) давала цис-**4** (74 мг) и *транс*-**3** (64 мг) изомеры.

2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1*S*,3*S*)-3-(гидроксиамино)циклогексил)пиримидин-4-амин (стереоизомер - 3)

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,83 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,33 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,07-8,04 (м, 1H), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,24-4,17 (м, 1H), 3,07-3,00 (м, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,14-2,08 (м, 1H), 1,93 (т, J=3,5 Гц, 2H), 1,66-1,53 (м, 1H) и 1,44-1,12 (м, 3H) м.д.; ЖХ/МС RT=3,64 мин, (M+H) 531,47.

2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(гидроксиамино)циклогексил)пиримидин-4-амин (стереоизомер - 4)

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,84 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,32 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,07-8,04 (м, 1H), 7,37 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,58-4,54 (м, 1H), 3,26-3,23 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 1,98-1,83 (м, 4H) и 1,69-1,60 (м, 4H) м.д.; ЖХ/МС RT=3,67 мин, (M+H) 531,47.

2-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексил)-1,2,4-оксадиазолидин-3,5-дион (796)

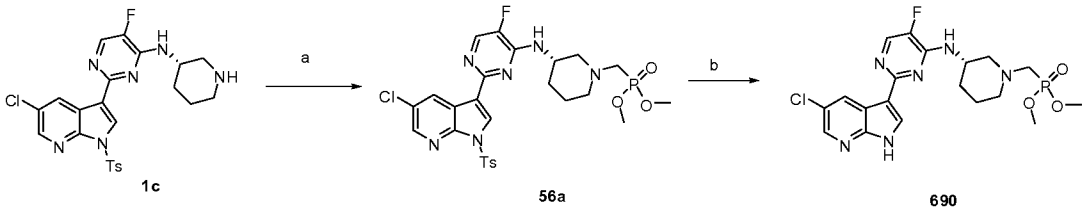
К раствору 2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1S,3R)-3-(гидроксиамино)циклогексил)пиримидин-4-амина, **55b**, (0,072 г, 0,136 ммоль) в ТГФ (2 мл) при температуре 0°C добавляли N-(оксометилен)карбамоилхлорид (0,014 мл, 0,176 ммоль). Сразу образовывался твердый продукт белого цвета. Взвесь встряхивали и подвергали ультразвуковому облучению с получением однородной смеси суспензия/взвесь. Затем добавляли CH_2Cl_2 (1 мл) для облегчения сольватирования взвеси. Через 135 мин смесь обрабатывали NaOMe (2 мл, 25% масс./об.). Через 2 мин смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и подкисляли с помощью 1M HCl. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×) и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Препаративная ВЭЖХ давала желаемый продукт (25 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,73 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,31 (ушир.с, 1H), 4,34 (м, 1H), 2,60-2,56 (м, 1H), 2,27 (м, 1H), 2,08 (м, 3H) и 1,89-1,78 (м, 3H) м.д.; ЖХ/МС RT=3,12 мин, (M+H) 446,45.

2-((1S,3*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексил)-1,2,4-оксадиазолидин-3,5-дион (798)

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,67 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,31 (ушир.с, 1H), 4,47 (м, 1H), 4,21 (м, 1H), 2,41 (м, 1H), 2,22 (м, 1H), 2,10-1,90 (м, 3H), 1,72 (м, 2H) и 1,50 (м, 1H) м.д.; ЖХ/МС RT=3,37 мин, (M+H) 446,34.

Общая схема 56



(a) параформальдегид, метоксифосфоноилоксиметан, 4Å сита, толуол, 90°C, (b) NaOMe, MeOH.

Получение *(S)*-диметил (3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)метилфосфоната (56a)

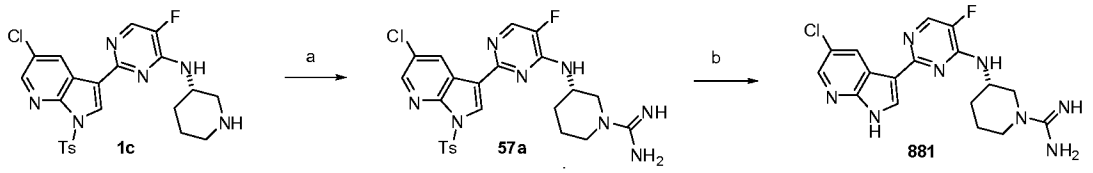
К раствору 2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[5,4-b]пиридин-3-ил]-5-фтор-*N*-[(3S)-3-пиперидил]пиримидин-4-амина, **1c**, (2,00 г, 3,99 ммоль) в сухом толуоле добавляли молекулярные сита размером 4 ангстрем и метоксифосфоноилоксиметан (0,97 г, 0,81 мл, 8,78 ммоль). При перемешивании в атмосфере азота по частям добавляли параформальдегид (0,90 г, 9,98 ммоль). Смесь нагревали при температуре 90°C в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле, используя 0-10% MeOH/CH_2Cl_2 градиент с получением 2,0 г желаемого продукта. ЖХМС RT=4,47 (M+H) 623,3.

Получение *(S)*-диметил (3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)метилфосфоната (690)

К раствору 2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-*N*-[(3*S*)-1-(диметоксифосфорилметил)-3-пиперидил]-5-фторпиримидин-4-амина, **56a**, (1,00 г, 1,61 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляли метанолат натрия (20 мл 25% масс./об., 92,55 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Все летучие продукты удаляли при пониженном давлении и полученный остаток разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl и дважды экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-10% MeOH:CH_2Cl_2 с получением 270 мг твердого вещества белого цвета.

^{1}H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,33 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,17 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,27-4,17 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 3,21-3,16 (м, 1H), 2,96-2,90 (м, 3H), 2,33-2,20 (м, 2H), 1,99-1,94 (м, 1H), 1,80-1,60 (м, 2H) и 1,47-1,35 (м, 1H) м.д.; ЖХМС RT=3,84 (M+1) 469,47.

Общая схема 57



(a) пиразол-1-карбоксамидин гидрохлорид, ^{i}Pr$_2$NEt, 4Å сита, толуол, 90°C (b) NaOMe, MeOH.

Получение ((*S*)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-карбоксимидамида (57a)

К раствору гидрохлорида пиразол-1-карбоксамидина (0,12 г, 0,80 ммоль) и 2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фтор-*N*-[(3S)-3-пиперидил]пиримидин-4-амина, **1c**, (0,40 г, 0,80 ммоль) в ДМФ (0,9 мл) добавляли ^{i}Pr$_2$NEt (0,14

мл, 0,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь разбавляли водой, фильтровали, промывали дополнительным количеством воды, затем эфиром. Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле, используя градиент 5-20% MeOH/CH_2Cl_2 (продукт элюировали 20% MeOH) с получением 190 мг желаемого продукта.

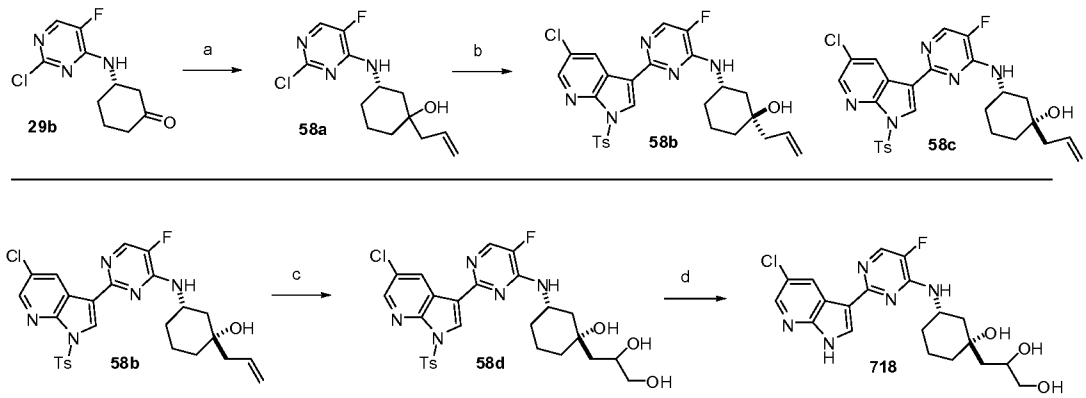
^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,73 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,50-8,45 (м, 2H), 8,33 (д, J=3,7 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,90 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,53-7,42 (м, J=9,0 Гц, 6H), 3,87 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,17 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,03 (кв, J=10,9 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,11 (д, J=9,9 Гц, 1H), 1,90 (д, J=12,6 Гц, 1H), 1,68 (дд, J=24,5, 13,9 Гц, 2H); ЖХМС RT=3,07 (M+1) 543,34.

Получение (S)-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-карбоксимидамида (881)

К раствору (3*S*)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]пиперидин-1-карбоксамидина, **57b**, (0,18 г, 0,32 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли метанолат натрия (3 мл 25% масс./об., 13,88 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 5 мин смесь концентрировали в вакууме до твердого продукта светло-желтого цвета. Сырой остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (MeOH/1% водная HCl) с получением желаемого продукта.

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,79 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,60 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,43 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,52 (с, 3H), 4,29 (с, 1H), 4,08 (д, J=12,6 Гц, 1H), 3,90 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,16-2,95 (м, 2H), 2,17 (д, J=9,7 Гц, 1H), 1,92 (д, J=8,5 Гц, 1H), 1,81-1,57 (м, 2H); ЖХМС RT=2,03 (M+1) 389,27.

Общая схема 58



(a) 3-бромпроп-1-ен, порошкообразный Zn, ДМФ; (b) 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин, $Pd(Ph_3P)_4$, Na_2CO_3, ацетонитрил, вода, 120°C, микроволновое излучение; (c) OsO_4, пиридин, 4-метилморфолин-*N*-оксид, трет-бутанол, вода, ТГФ, 120°C; (d) NaOMe, MeOH.

Получение (3*S*)-1-аллил-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанола (58a)

К раствору (3*S*)-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]циклогексанона, **29b**, (0,60 г, 2,46 ммоль) и 3-бромпроп-1-ена (0,43 мл, 4,92 ммоль) в ДМФ добавляли порошкообразный Zn (0,32 г, 4,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl, дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы дважды промывали насыщенным солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали путем хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-50% EtOAc/гексаны с получением 553 мг желаемого продукта, **58a**, в виде масла. ЖХ/МС - два пика, соответствующие двум диастереомерным продуктам: 286,4 (M+H), RT=3,41 и 3,78.

Получение (1R,3S)-1-аллил-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанола и (1R,3S)-1-аллил-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанола (58b и 58c)

В пробирку для микроволнового реактора помещали 5-хлор-1-

(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин (0,57 г, 1,32 ммоль) и (3*S*)-1-аллил-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]циклогексанол, **58a**, (0,32 г, 1,10 ммоль) в ацетонитриле (12 мл) и Na_2CO_3 (1,65 мл 2 М водного раствора, 3,31 ммоль). Смесь обескислороживали с помощью азота в течение 15 мин. В смесь добавляли тетракистрифенилфосфинпалладий(0) (0,03 г, 0,02 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали при 120°C в течение 20 мин. Смесь разбавляли насыщенным солевым раствором, дважды экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, используя градиент 10-60% EtOAc/гексаны с получением двух диастереомеров:

Диастереомер 1 (более полярное пятно - **58c**): ЖХМС RT=4,45 мин, (M+H) = 556,48

Диастереомер 2 (менее полярное пятно - **58b**): ЖХМС RT=4,48 мин (M+H) = 556,48

Получение 3-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)пропан-1,2-диола (58d)

К раствору (3*S*)-1-аллил-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексанола, **58c**, (0,30 г, 0,54 ммоль) в 2-метил-2-пропаноле (9,23 мл), ТГФ (3,69 мл) и воде (1,85 мл) добавляли пиридин (0,09 мл, 1,08 ммоль) и тетраоксид осмия (0,27 мл 2,5% масс./об., 0,03 ммоль) и 4-метилморфолин *N*-оксид (0,07 мл, 0,65 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 20 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли насыщенным водным раствором бисульфита натрия и дважды экстрагировали смесью 20% изопропанол/CH_2Cl_2. Объединенные органические фазы дополнительно промывали насыщенным водным раствором бисульфита натрия, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, используя градиент 5-10% MeOH/CH_2Cl_2 с получением 175 мг желаемого продукта в виде

рацемической смеси, **58d.**

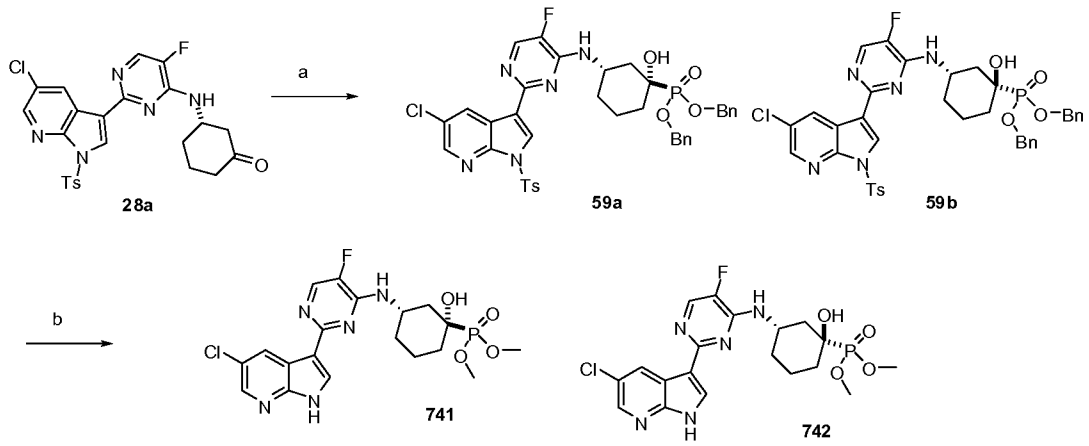
^{1}H ЯМР (d6-ДМСО) δ 8,77 (т, J=2,6 Гц, 1H), 8,48 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,42 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,25-8,23 (м, 1H), 8,07 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,74 (дд, J=7,6, 13,5 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,3 Гц, 2H), 4,97 (д, J=12,8 Гц, 1H), 4,76-4,72 (м, 1H), 4,54-4,51 (м, 1H), 4,31 (м, 1H), 3,83 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 1,99-1,91 (м, 2H), 1,77-1,63 (м, 4H) и 1,57-1,46 (м, 4H) м.д.; ЖХМС RT=4,31 (M+H) 590,5.

Получение 3-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)пропан-1,2-диола (718)

К раствору 3-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)пропан-1,2-диола, **58d**, (0,11 г, 0,18 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли метанолат натрия (2 мл 25% масс./об. раствор, 9,26 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 20 мин реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl и дважды экстрагировали 20% IPA/CH_2Cl_2. Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством хроматографии на силикагеле, используя градиент 5-20% MeOH:CH_2Cl_2, давала 56 мг твердого вещества белого цвета.

^{1}H ЯМР (300 МГц, d6-ДМСО) δ 12,29 (с, 1H), 8,71 (т, J=2,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=2,8, 4,5 Гц, 1H), 8,15 (т, J=3,7 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,97 (д, J=16,0 Гц, 1H), 4,77 (дд, J=3,8, 10,5 Гц, 1H), 4,54 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,32 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 2,00-1,97 (м, 2H), 1,82-1,63 (м, 4H) и 1,59-1,45 (м, 4H) м.д.; ЖХМС RT=3,71 (M+1) 436,48.

Общая схема 59



(a) бензилоксифосфоноилоксиметилбензол, триэтиламин, 95°C, микроволновое излучение, (b) NaOMe, MeOH.

Получение дибензил (1S,3*S*)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексилфосфоната и дибензил (1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексилфосфоната (59a и 59b)

К раствору (3*S*)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексанона, **28a**, (0,40 г, 0,78 ммоль) в бензилоксифосфоноилоксиметилбензоле (2,58 мл, 11,67 ммоль) добавляли триэтиламин (0,22 мл, 1,56 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 15 часов. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, экстрагировали с помощью EtOAc, опять промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме до твердого вещества белого цвета. Сырой продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-10% MeOH/CH_2Cl_2 с получением 518 мг смеси диастереомеров, которая содержала немного бензилоксифосфоноилметилбензола. Смесь использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. ЖХМС RT=4,6 (M+H) 776,32.

Получение диметил (1S,3*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексилфосфоната и диметил (1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1*H*-

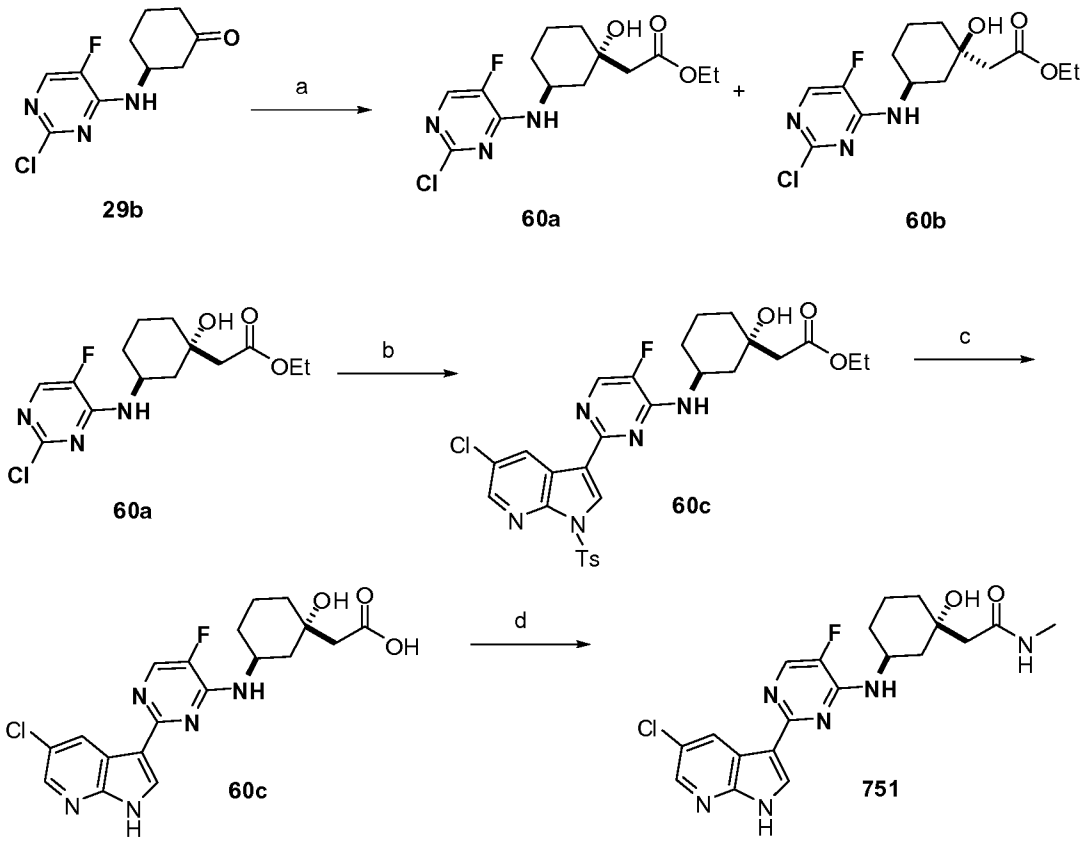
пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексилфосфоната (741, 742)

К раствору (1R,3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-дибензилоксифосфорилциклогексанола и (1S,3*S*)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-дибензилокси в MeOH добавляли метанолат натрия и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 15 мин реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl и дважды экстрагировали смесью 20% IPA/CH_2Cl_2. Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, используя 0-5% MeOH:CH_2Cl_2 для элюирования примесей, 5%-10% для элюирования двух нижних пятен.

Диастереомер 1 [**741**]: ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,18 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,1 Гц, 1H), 5,77 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,60 (с, 1H), 3,73 (дд, J=10,1, 6,3 Гц, 6H), 2,30-2,15 (м, 1H), 2,04-1,86 (м, 1H), 1,85-1,50 (м, 6H); ЖХМС RT=3,82 (M+1) 470,5.

Диастереомер 2 [**742**]: ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,30 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,38 (с, 1H), 4,55-4,36 (м, 1H), 3,71 (д, J=3,1 Гц, 3H), 3,68 (д, J=3,2 Гц, 3H), 2,16-2,01 (м, 2H), 2,00-1,72 (м, 3H), 1,71-1,41 (м, 2H), 1,39-1,18 (м, 1H); ЖХМС RT=3,70 (M+1) 470,5.

Общая схема 60



Получение этил 2-((1R,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)этаноата (60a)

Порошкообразный цинк (1,61 г, 24,62 ммоль) нагревали с помощью нагревательной пушки в атмосфере N_2. Добавляли ТГФ (8,0 мл), затем добавляли раствор хлор(триметил)силана (0,63 мл, 4,93 ммоль) в ТГФ (8,0 мл) и перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, затем нагревали при кипячении с обратным холодильником. После охлаждения до комнатной температуры к цинковой смеси медленно добавляли раствор этил 2-бромацетата (2,73 мл, 24,62 ммоль) в ТГФ (6,0 мл). Затем добавляли раствор (3*S*)-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]циклогексанона, **29b**, (2,00 г, 8,21 ммоль) в ТГФ (6,0 мл). Смесь кипятили в течение 2 часов, затем концентрировали в вакууме. Добавляли EtOAc и насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и продукт экстрагировали с помощью дополнительного количества EtOAc (3×), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc) разделяла на 2 продукта. Первым пиком было соединение **60a** (2,05 г, 6,18 ммоль, 75%). ЖХМС+:

332,20 при 3,57 мин (10-90% MeOH, 3/5 град/поток, муравьиная кислота).

Получение этил 2-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)этаноата (60c)

К раствору 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридина (0,31 г, 0,72 ммоль) в ацетонитриле (6,0 мл) добавляли этил 2-((1R,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)этаноат, **60a**, (0,20 г, 0,60 ммоль) и дегазировали в атмосфере N_2. Затем добавляли Na_2CO_3 (0,90 мл 2М раствора, 1,81 ммоль) $Pd(PPh_3)_4$ (0,10 г, 0,09 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и подвергали воздействию микроволнового излучения при температуре 120°C в течение 30 мин. Полученный продукт концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли EtOAc и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, далее экстрагировали с помощью дополнительного количества EtOAc (3×), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Полученный продукт разбавляли DCM, и хроматография на силикагеле (гексаны:EtOAc) давала 217 мг соединения **60c**. LC MS+: 602,49 при 4,62 мин (10-90% MeOH, 3/5 град/поток, муравьиная кислота).

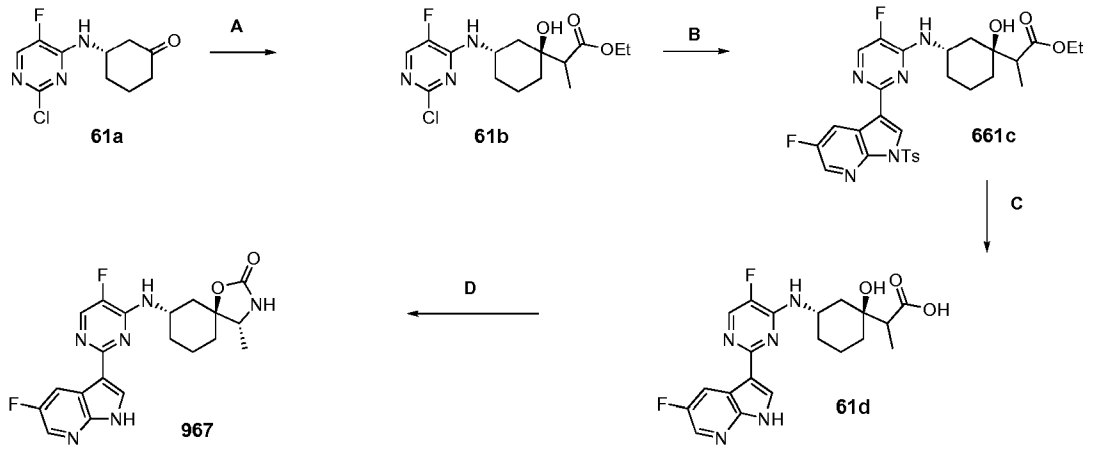
Получение 2-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)этановой кислоты (60d)

К раствору этил 2-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)этаноата, **60c**, (0,14 г, 0,22 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) добавляли LiOH (1,12 мл 1М водного раствора, 1,12 ммоль). Реакционную смесь подвергали воздействию микроволнового излучения при температуре 130°C в течение 30 мин, нейтрализовали с помощью HCl (0,56 мл 2М раствора, 1,12 ммоль) и концентрировали при пониженном давлении, разбавляли толуолом и концентрировали (2×) с получением соединения **60d**, которое использовали без дополнительной очистки. LC MS+: 420,30 при 3,05 мин (10-90% MeOH, 3/5 град/поток, муравьиная кислота).

Получение 2-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)-N-метилэтанамида (751)

К раствору 2-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)этановой кислоты, **60d**, (0,032 г, 0,076 ммоль) в MeCN (1,6 мл) и ДМФ (1,6 мл) добавляли HATU (0,058 г, 0,152 ммоль), метанамин (0,154 мл 2М раствора, 0,305 ммоль) и $^{i}Pr_2NEt$ (0,053 мл, 0,305 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью обращеннофазовой ВЭЖХ (вода/HCl:MeOH). Чистые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением 29 мг **751** в виде HCl соли.

Общая схема 61



Получение этил 2-((1S,3*S*)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)пропаноата (61b) (стадия A):

Порошок цинка (1,21 г, 18,47 ммоль, 3 экв.) нагревали с помощью нагревательной пушки в атмосфере N_2. Добавляли ТГФ (6,0 мл), затем раствор хлор(триметил)силана (0,47 мл, 3,69 ммоль) в ТГФ (6,0 мл) и перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, затем нагревали при кипячении и охлаждали. К этой смеси с цинком медленно добавляли раствор этил 2-бромпропаноата (3,34 г, 18,47 ммоль) и (3*S*)-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]циклогексанона (**61a**) (1,50 г, 6,16 ммоль) в ТГФ (6,0 мл). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в

течение 2 часов, затем концентрировали в вакууме. Добавляли EtOAc и насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (3×), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (гексан:EtOAc) позволяла разделить 2 продукта. Первый продукт элюировали при 20-35% этилацетата и второй продукт элюировали при 35-40%. Фракции 2-го продукта концентрировали в вакууме с получением 760 мг **61b**. ЖХМС+: 346,23 при 3,35 мин (10-90% MeOH, 3/5 град/поток, муравьиная кислота).

Получение этил 2-((1S,3*S*)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)пропаноата (61c)

К раствору 5-фтор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридина (0,21 г, 0,38 ммоль) в ацетонитриле (3,6 мл) добавляли этил 2-((1S,3*S*)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)пропаноат (**61b**) (0,12 г, 0,35 ммоль) и дегазировали в атмосфере N_2. Добавляли Na_2CO_3 (0,52 мл 2М водного раствора, 1,041 ммоль), затем $Pd(PPh_3)_4$ (0,06 г, 0,052 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали в условиях микроволнового излучения при температуре 120°C в течение 30 мин. Продукт концентрировали при пониженном давлении и далее разбавляли EtOAc и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем экстрагировали с помощью дополнительного количества EtOAc (3×). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Полученное вещество разбавляли CH_2Cl_2, и хроматография на силикагеле (гексан:EtOAc) давала 200 мг соединения **61c**. ЖХМС+: 600,35 при 4,22 мин (10-90% MeOH, 3/5 град/поток, муравьиная кислота).

Получение 2-((1S,3*S*)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)пропановой кислоты (61d)

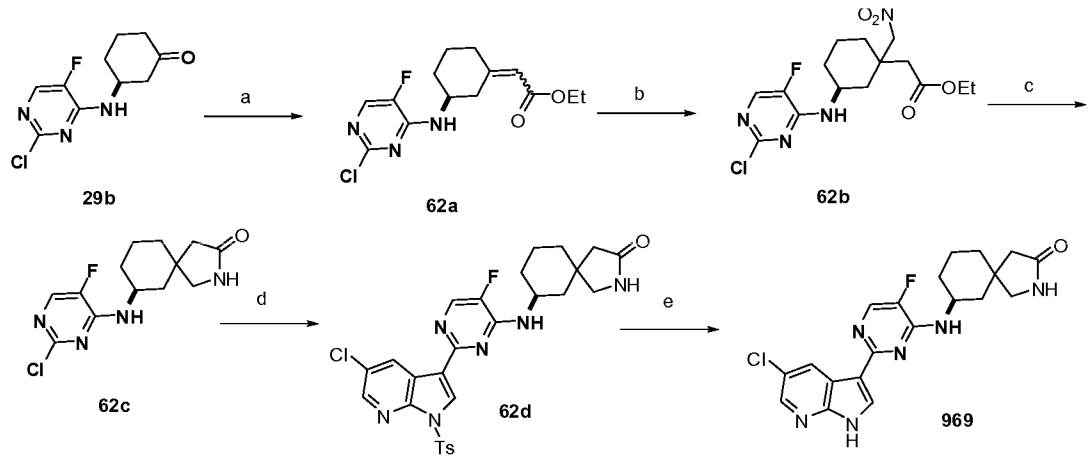
К раствору этил 2-((1S,3*S*)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)пропаноата (**61c**) (0,20 г, 0,33 ммоль) в ТГФ

(3 мл) добавляли LiOH (3 мл 1М водного раствора, 3,0 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 дней при комнатной температуре, затем нейтрализовали с помощью HCl (1,5 мл 2М раствора, 3,0 ммоль) и концентрировали досуха, разбавляли толуолом и концентрировали снова (2×) с получением **61d**, который использовали без дополнительной очистки. ЖХМС+: 418,32 при 2,62 мин (10-90% MeOH, 3/5 град/поток, муравьиная кислота).

Получение (4*R*,5*S*,7*S*)-7-(5-фтор-2-(5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)-4-метил-1-окса-3-азаспиро[4,5]декан-2-она (967)

К раствору 2-[(1S,3*S*)-3-[[5-фтор-2-(5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]-1-гидроксициклогексил]пропановой кислоты (**61d**) (0,095 г, 0,228 ммоль) в толуоле (5 мл) и триэтиламине (0,048 мл, 0,341 ммоль) добавляли (азидо(фенокси)фосфорил)оксибензол (0,059 мл, 0,273 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в герметично закрытой пробирке в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью обращеннофазовой ВЭЖХ (вода/HCl:MeOH) для разделения диастереомеров. С целью удаления следовых количеств левовращающего исходного продукта, соединение первого пика разбавляли MeOH (1 мл) и пропускали через картридж PL-HCO_3 MP SPE с получением свободного основания. Данный продукт затем преобразовывали в соль (HCl в воде) и концентрировали в вакууме с получением 16 мг **967** в виде HCl соли.

Общая схема 62



Получение (*S*)-этил 2-(3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-

иламино)циклогексилиден)этаноата (62a)

К раствору (3*S*)-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]циклогексанона (**29b**) (2,00 г, 8,21 ммоль) в толуоле (40 мл) добавляли этил 2-трифенилфосфоранилиденацетат (4,29 г, 12,31 ммоль). Реакционную смесь кипятили в течение ночи, затем концентрировали в вакууме и очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc). Желаемый продукт элюировали с помощью 15% этилацетата. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением 2,57 г **62a**. ЖХМС+: 314,18 при 3,75 мин (10-90% MeOH, 3/5 град/поток, муравьиная кислота).

Получение этил 2-((3*S*)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-(нитрометил)циклогексил)этаноата (62b)

К раствору (*S*)-этил 2-(3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексилиден)этаноата, **62a**, (2,58 г, 8,22 ммоль) в нитрометане (44,53 мл, 822,3 ммоль) добавляли 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (1,55 мл, 12,33 ммоль). Реакционную смесь кипятили в течение ночи, затем концентрировали в вакууме и очищали путем хроматографии на силикагеле (гексан:EtOAc), затем подвергали второй хроматографии (CH_2Cl_2:20% MeOH в CH_2Cl_2). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и концентрировали с получением 1,8 г **62b** ЖХМС+: 375,32 при 3,64 мин (10-90% MeOH, 3/5 град/поток, муравьиная кислота).

Получение (7*S*)-7-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-2-азаспиро[4,5]декан-3-она (62c)

К раствору этил 2-((3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-(нитрометил)циклогексил)этаноата, **62b**, (1,60 г, 4,27 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли никель Ренея (0,03 г, 0,43 ммоль). Реакционную смесь встряхивали на аппарате Парра при давлении H_2 40 фунтов на кв. дюйм в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали путем хроматографии на силикагеле (CH_2Cl_2:20% MeOH в CH_2Cl_2) с получением 155 мг **62c**. ЖХМС+: 299,13 при 2,87 мин (10-90% MeOH, 3/5 град/поток, муравьиная кислота).

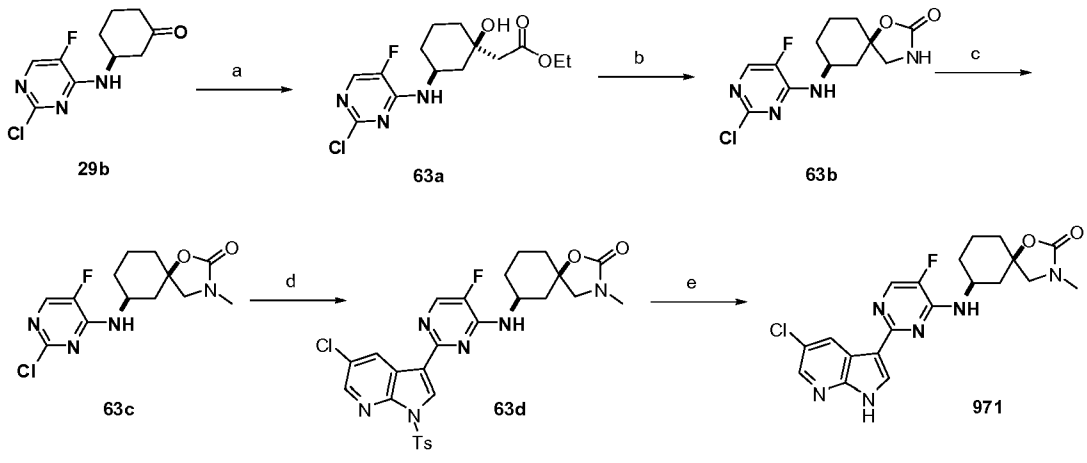
Получение (7*S*)-7-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-2-азаспиро[4,5]декан-3-она (62d)

К раствору 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридина (0,083 г, 0,195 ммоль) в ацетонитриле (1,6 мл) добавляли (7S)-7-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-2-азаспиро[4,5]декан-3-он (**62c**) (0,053 г, 0,177 ммоль) и дегазировали в атмосфере N_2. Добавляли водный Na_2CO_3 (0,266 мл 2М раствора, 0,5320 ммоль), затем $Pd(PPh_3)_4$ (0,031 г, 0,027 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали в условиях микроволнового излучения при температуре 120°C в течение 30 мин, затем концентрировали в вакууме. Продукт разбавляли CH_2Cl_2 и хроматографировали на силикагеле, используя градиент гексан:EtOAc, затем 20% MeOH в CH_2Cl_2. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением 91 мг **62d**. ЖХМС+: 569,26 при 4,20 мин (10-90% MeOH, 3/5 град/поток, муравьиная кислота).

Получение (7S)-7-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-2-азаспиро[4,5]декан-3-она (969)

К раствору (7*S*)-7-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-2-азаспиро[4,5]декан-3-она, **62d**, (0,091 г, 0,159 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли NaOMe (2 мл 25% масс./об., 9,255 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 часа, затем концентрировали в вакууме. Продукт очищали с помощью обращенно фазовой ВЭЖХ (вода/HCl:MeOH) с получением смеси диастереомеров. Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и концентрировали с получением 50 мг HCl соли **969**.

Общая схема 63



Получение этил 2-((1S,3*S*)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-

иламино)-1-гидроксициклогексил)этаноата (63a)

Цинковый порошок (1,61 г, 24,62 ммоль) нагревали с помощью нагревательной пушки в атмосфере N_2. Добавляли ТГФ (8,0 мл), затем добавляли раствор хлор(триметил)силана (0,63 мл, 4,93 ммоль) в ТГФ (8,0 мл) и перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, потом нагревали при кипячении и охлаждали. К смеси с цинком медленно добавляли раствор этил 2-бромацетата (2,73 мл, 24,62 ммоль) в ТГФ (6,0 мл), затем добавляли раствор (3*S*)-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]циклогексанона, **29b**, (2,00 г, 8,21 ммоль) в ТГФ (6,0 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов, затем концентрировали в вакууме. Добавляли EtOAc и насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и продукт экстрагировали с помощью дополнительного количества EtOAc (3×), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Очисткой путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc) разделяли 2 продукта. Фракции, содержащие соединение второго (меньшего) пика, объединяли и концентрировали с получением 470 мг **63a**. ЖХМС+: 332,13 при 3,2 мин (10-90% MeOH, 3/5 град/поток, муравьиная кислота).

Получение (5*S*,7*S*)-7-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-окса-3-азаспиро[4,5]декан-2-она (63b)

К раствору этил 2-((1S,3*S*)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)этаноата, **63a**, (0,40 г, 1,20 ммоль) в сухом MeOH (6 мл) добавляли гидразин (0,75 мл, 23,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали в потоке N_2. Реакционную смесь разбавляли HCl (20 мл 1М раствора, 20 ммоль) до подкисления и охлаждали до температуры 0-5°C. Затем медленно добавляли $NaNO_2$ (1,44 мл 1М раствора, 1,44 ммоль). Добавляли 1:1 бензол:$CHCl_3$ (20 мл) и смесь перемешивали. Органический слой отделяли и медленно добавляли к кипящему бензолу. Кипятили с обратным холодильником в течение 0,5 часа, затем концентрировали. Хроматография на силикагеле (CH_2Cl_2:20% MeOH в CH_2Cl_2) давала 92 мг чистого продукта **63b**. ЖХМС+: 301,15 при 2,76 мин (10-90% MeOH, 3/5 град/поток, муравьиная кислота).

Получение (5*S*,7*S*)-7-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-3-

метил-1-окса-3-азаспиро[4,5]декан-2-она (63c)

Раствор (5*S*, 9*S*)-9-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]-1-окса-3-азаспиро[4,5]декан-2-она, **63b**, (0,049 г, 0,163 ммоль) в ДМФ (8,2 мл) охлаждали до температуры 0°C. Добавляли NaH (0,010 мг, 0,244 ммоль), затем добавляли MeI (0,011 мл, 0,179 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и концентрировали в вакууме. Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (3×), промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Продукт очищали, используя хроматографию на силикагеле (CH_2Cl_2:20% MeOH в CH_2Cl_2) с получением **63b**. ЖХМС+: 315,19 при 2,83 мин (10-90% MeOH, 3/5 град/поток, муравьиная кислота).

Получение (5S,7S)-7-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-3-метил-1-окса-3-азаспиро[4,5]декан-2-она (63d)

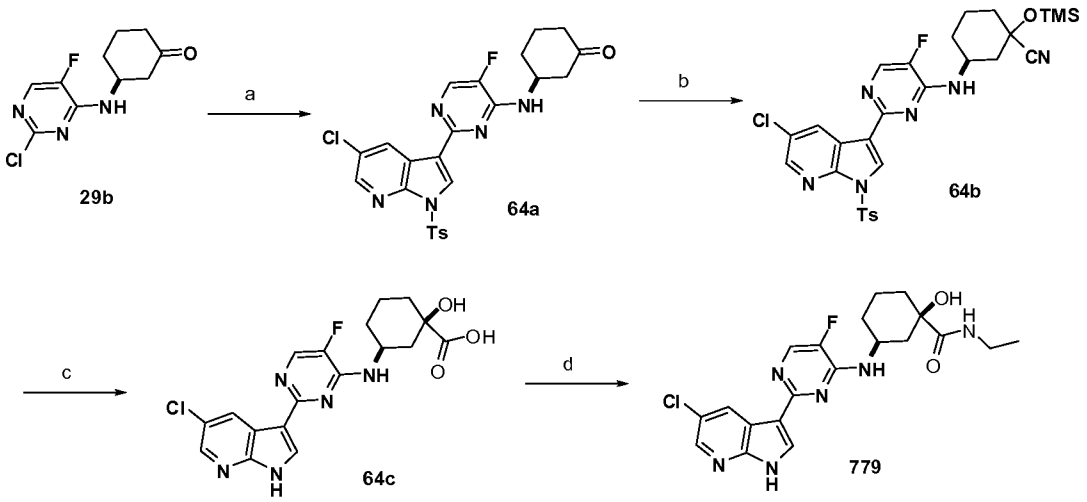
К раствору 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридина (0,031 г, 0,0724 ммоль) в ацетонитриле (0,570 мл) добавляли (5*S*,7*S*)-7-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-3-метил-1-окса-3-азаспиро[4,5]декан-2-он, **63c**, (0,019 г, 0,060 ммоль) и дегазировали в атмосфере N_2. Добавляли Na_2CO_3 (0,091 мл 2М раствора, 0,1810 ммоль), затем $Pd(PPh_3)_4$ (0,010 г, 0,009 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали в условиях микроволнового излучения при температуре 120°C в течение 30 мин. Смесь затем концентрировали в вакууме. Продукт разбавляли CH_2Cl_2, и хроматография на силикагеле (гексан:EtOAc, затем 20% MeOH в CH_2Cl_2) давала соединение **63d**. ЖХМС+: 585,25 at 4,17 мин (10-90% MeOH, 3/5 град/поток, муравьиная кислота).

(5S,7S)-7-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-3-метил-1-окса-3-азаспиро[4,5]декан-2-он (971)

К раствору (5*S*,7*S*)-7-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-3-метил-1-окса-3-азаспиро[4,5]декан-2-она, **63d**, (0,035 г, 0,060 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли NaOMe (2 мл 25% масс./об., 9,255 ммоль). Смесь

перемешивали в течение 30 мин, затем концентрировали в вакууме и очищали с помощью обращеннофазовой ВЭЖХ (вода/HCl:MeOH). Чистые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением соединения **971** в виде HCl соли.

Общая схема 64



Получение (3*S*)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексанона (64a)

В пробирку для микроволновой печи помещали 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин (2,13 г, 4,93 ммоль) и (3*S*)-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]циклогексанон в DME (22,2 мл) и водный раствор Na_2CO_3 (5,13 мл 2М раствора, 10,26 ммоль). Смесь обескислороживали с помощью азота в течение 20 мин. В реакционную смесь добавляли тетракистрифенилфосфанпалладий (0,47 г, 0,41 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (40 мл), фильтровали через целит. Фильтрат промывали насыщенным солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством хроматографии на силикагеле, используя градиент 10-80% EtOAc/гексаны, давала (3*S*)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексанон, **64a.**

Получение (3*S*)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-

ил]амино]-1-триметилсилилоксициклогексанкарбонитрила (64b)

К раствору (3*S*)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексанона, **64a**, (0,58 г, 1,13 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) при комнатной температуре добавляли дийодид цинка (0,36 г, 1,13 ммоль) и триметилсилилформонитрил (0,30 мл, 2,26 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Смесь очищали путем хроматографии на силикагеле с получением 600 мг (3*S*)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-триметилсилилоксициклогексанкарбонитрила **64b.**

Получение (1S,3*S*)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-гидроксициклогексанкарбоновой кислоты (64c)

(3*S*)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-триметилсилилоксициклогексанкарбонитрил, **64b**, (0,57 г, 0,93 ммоль) нагревали в HCl (20 мл 12 М раствора, 240,0 ммоль) при температуре 80°C в герметично закрытой пробирке в течение ночи. Растворитель упаривали и сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 200 мг (1S,3*S*)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-гидроксициклогексанкарбоновой кислоты, **64c.**

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,70 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,37-4,57 (м, 49H), 3,38-3,26 (м, 26H), 2,42 (дд, J=13,3, 4,2 Гц, 2H), 2,15 (д, J=10,4 Гц, 1H), 2,07-1,87 (м, 3H), 1,77 (дд, J=18,1, 8,6 Гц, 3H); ЖХМС: 406,35 (M+1).

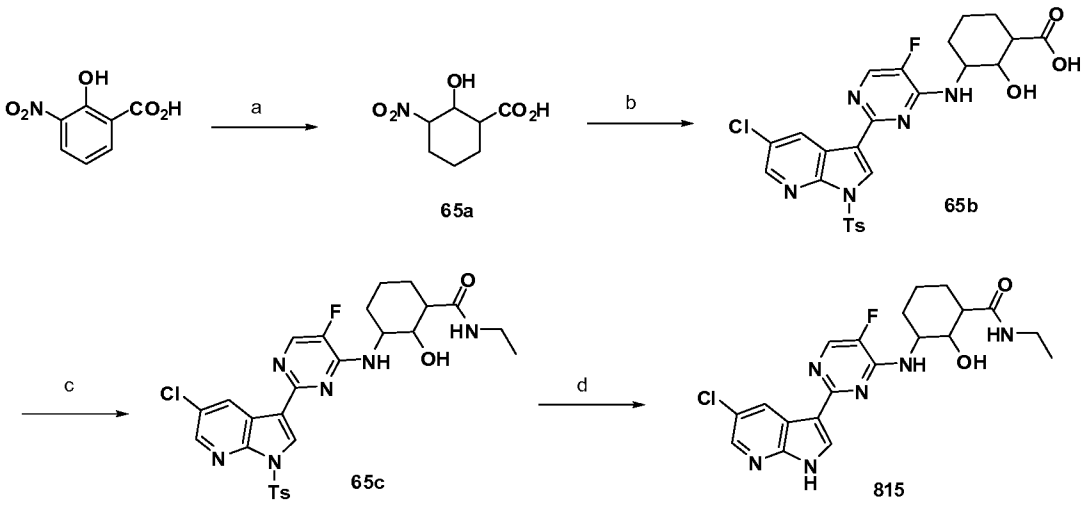
Получение (1*S*,3*S*)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-N-этил-1-гидроксициклогексанкарбоксамида (779)

(1*S*,3*S*)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-гидроксициклогексанкарбоновую кислоту, **64c**, (0,040 г, 0,090 ммоль) растворяли в ДМФ (3 мл), затем добавляли ^{i}Pr$_2$NEt (0,047 мл, 0,271 ммоль) и этанамин (0,135 мл 2М раствора, 0,271 ммоль), затем HATU (0,080 г, 0,210

ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 часов. Раствор упаривали и продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 10 мг (1S,3*S*)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-*N*-этил-1-гидроксициклогексанкарбоксамида, **779.**

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,72 (д, J=2,2 Гц, 2H), 8,48 (с, 2H), 8,34 (дд, J=23,7, 3,9 Гц, 3H), 4,99 (д, J=5,4 Гц, 3H), 4,88 (с, 1H), 4,85-4,67 (м, 32H), 3,44-2,95 (м, 4H), 2,29 (дд, J=13,5, 4,1 Гц, 3H), 2,11 (д, J=9,5 Гц, 2H), 2,04-1,80 (м, 7H), 1,76 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,2 Гц, 4H); ЖХМС: 433,42 (M+1).

Общая схема 65



Получение 3-амино-2-гидроксициклогексанкарбоновой кислоты (65a)

2-Гидрокси-3-нитробензойную кислоту (5,0 г, 27,3 ммоль) смешивали с HCl (125 мл 0,5M раствора, 62,5 ммоль) и диоксоплатиной (1,0 г, 4,4 ммоль) в сосуде для гидрирования. Смесь помещали на шейкер Парра (50 фунтов на кв. дюйм H_2) на 24 часа. Катализатор отфильтровывали и промывали горячей H_2O. Фильтрат упаривали с получением 3-амино-2-гидроксициклогексанкарбоновой кислоты в виде смеси стереоизомеров, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение 3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклогексанкарбоновой кислоты (65b)

5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин, **65a**, (0,30 г, 0,64 ммоль), 3-амино-2-гидроксициклогексанкарбоновую кислоту (0,19 г, 0,97 ммоль), $^{i}Pr_2NEt$ (0,45 мл, 2,58 ммоль) в растворе ДМФ (23,2 мл) нагревали воздействием микроволнового излучения при 130°C в течение 10 мин. Растворитель реакционной смеси удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 240 мг 3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклогексанкарбоновой кислоты, **65b**, в виде смеси стереоизомеров.

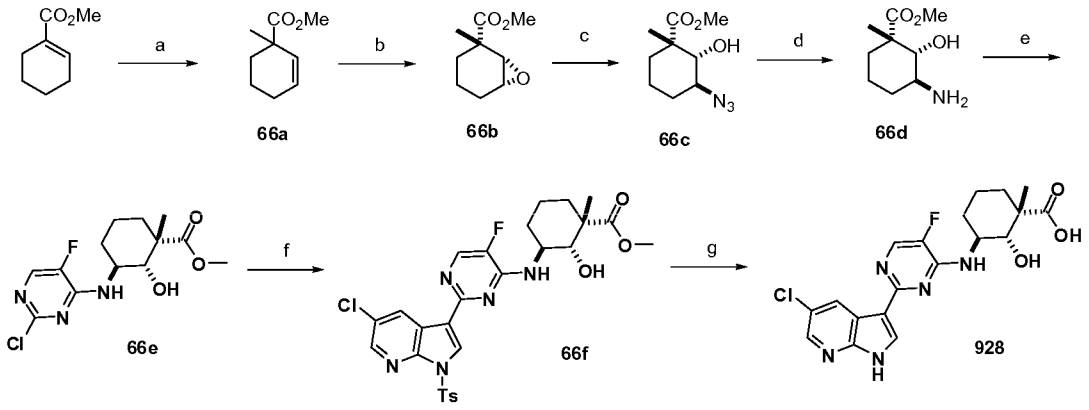
Получение 3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-*N*-этил-2-гидроксициклогексанкарбоксамида (65c)

3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклогексанкарбоновую кислоту, **65b**, (0,100 г, 0,179 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл) и $^{i}Pr_2NEt$ (0,124 мл, 0,714 ммоль) и добавляли этанамин гидрохлорид (0,029 г, 0,357 ммоль) при комнатной температуре. Затем в раствор при комнатной температуре добавляли HATU (0,081 г, 0,214 ммоль). Через 30 мин добавляли EtOAc и смесь промывали 1н HCl, насыщенным водным раствором NH_4Cl и насыщенным солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение 3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-N-этил-2-гидроксициклогексанкарбоксамида (815)

3-[[2-[5-Хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-*N*-этил-2-гидроксициклогексанкарбоксамид, **65c**, обрабатывали NaOMe в MeOH. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-N-этил-2-гидроксициклогексанкарбоксамида в виде смеси стереоизомеров. ЖХМС: 433,35 (M+1).

Общая схема 66



Получение метил-1-метилциклогекс-2-ен-1-карбоксилата (66a)

В холодный (0°C) раствор свежеперегнанного *N*-изопропилпропан-2-амина (4,20 мл, 29,96 ммоль) в ТГФ (150 мл) в атмосфере аргона добавляли по каплям н-BuLi (12,65 мл 2,2 М раствора, 27,82 ммоль). Через 15 мин раствор охлаждали до температуры -78°C и добавляли сухой HMPA (4,84 мл, 27,82 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре -78°C и затем добавляли метил циклогексен-1-карбоксилат (3,00 г, 21,40 ммоль). После перемешивания в течение еще 10 мин добавляли метилйодид (2,00 мл, 32,10 ммоль). Раствору затем давали нагреться до температуры -5°C в течение 2 час. В образовавшуюся смесь оранжевого цвета выливали насыщенный водный раствор NH_4Cl. После разбвления гексаном и промыванием насыщенным солевым раствором органический слой сушили над Na_2SO_4 и осторожно упаривали до получения 3,3 г метил 1-метилциклогекс-2-ен-1-карбоксилата, **66a**, который использовали без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 5,77 (дт, J=10,1, 3,5 Гц, 1H), 5,66 (с, 1H), 3,71-3,58 (м, 3H), 2,16 (ддд, J=12,9, 7,0, 3,4 Гц, 1H), 2,03-1,88 (м, 2H), 1,72-1,53 (м, 2H), 1,49-1,37 (м, 1H), 1,32-1,14 (м, 3H).

Получение рацемического *цис*-метил 5-метил-7-оксабицикло[4,1,0]гептан-5-карбоксилата (66b)

Метил 1-метилциклогекс-2-ен-1-карбоксилат, **66a**, (3,30 г, 21,40 ммоль) при комнатной температуре в течение 2 часов обрабатывали 3-хлорпероксибензойной кислотой (7,39 г, 42,80 ммоль) в CH_2Cl_2 (75 мл). Раствор был прозрачным, но через 1 час

наблюдался осадок белого цвета. Полученный твердый продукт белого цвета фильтровали и промывали гексаном, и фильтрат разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем насыщенным солевым раствором. Органическую фазу затем сушили над Na_2SO_4, концентрировали в вакууме и сырой остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны/этилацетат, градиент от 100/0 до 10/1) с получением двух продуктов. Менее полярное пятно представляет собой бесцветное масло, которое определяется с помощью 1H ЯМР как ц*ис*-метил 5-метил-7-оксабицикло[4,1,0]гептан-5-карбоксилат (1,2 г), и вторая фракция представляет собой твердый продукт белого цвета, который представляет собой *транс*-метил-5-метил-7-оксабицикло[4,1,0]гептан-5-карбоксилат (2,2 г).

Рацемический цис-изомер (**66b**): ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 3,67 (д, J=4,3 Гц, 3H), 3,23-3,12 (м, 1H), 3,08 (д, J=3,8 Гц, 1H), 2,02-1,78 (м, 2H), 1,68 (dtd, J=9,7, 6,8, 3,2 Гц, 1H), 1,49-1,27 (м, 2H), 1,25-1,15 (м, 3H), 1,06 (ддд, J=9,1, 7,4, 3,2 Гц, 1H).

Получение рацемического метил-3-азидо-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоксилата (66c)

Рацемический ц*ис*-метил-5-метил-7-оксабицикло[4,1,0]гептан-5-карбоксилат, **66b**, (2,2 г, 12,93 ммоль) помещали в колбу, содержащую MeOH (90 мл) и H_2O (10 мл) в атмосфере азота. Затем в реакционную смесь добавляли NH_4Cl (1,38 г, 0,90 мл, 25,86 ммоль) и NaN_3 (2,52 г, 38,79 ммоль). Смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 16 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении и масло обрабатывали H_2O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором и сушили над Na_2SO_4. Сырой продукт очищали путем хроматографии на силикагеле с получением 900 мг рацемического метил-3-азидо-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоксилата.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 3,74 (д, J=3,1 Гц, 3H), 3,64-3,43 (м, 2H), 3,25-3,05 (м, 1H), 2,25-2,09 (м, 1H), 2,00 (ддд, J=9,7, 4,8, 2,9 Гц, 1H), 1,73-1,50 (м, 1H), 1,40 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,32-1,03 (м, 3H).

Получение рацемического метил-3-амино-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоксилата (66d)

Раствор рацемического метил-3-азидо-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоксилата, **66c**, (0,90 г, 4,22 ммоль) в смеси MeOH (50 мл) и AcOH (10 мл) перемешивали в атмосфере водорода (баллон) в присутствии палладия (0,50 г, 0,47 ммоль) в течение ночи при комнатной температуре. Смесь фильтровали через слой из целита и промывали MeOH. Объединенные фильтраты упаривали с получением метил-3-амино-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоксилата в виде масла. Добавляли Et_2O и полученную соль уксусной кислоты перемешивали в течение 0,5 часа и затем фильтровали с получением 1,0 г рацемической уксуснокислой соли метил-3-амино-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоксилата в виде твердого вещества белого цвета.

Получение рацемического метил-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоксилата (66e)

К раствору 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (0,43 г, 2,58 ммоль) и рацемической уксуснокислой соли метил-3-амино-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоксилата, **66d**, (0,58 г, 2,35 ммоль) в ТГФ (10 мл) и MeOH (8 мл) при комнатной температуре добавляли $^{i}Pr_2NEt$ (1,23 мл, 7,04 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение ночи при комнатной температуре растворитель упаривали при пониженном давлении и сырой остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc, от 100/0 до 0/100, Rf=0,7 в смеси гексаны/EtOAc 2/1) с получением 650 мг рацемического метил-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоксилата, **66e**, в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: 318,16 (M+1).

Получение рацемического метил-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоксилата (66f)

К раствору рацемического метил-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоксилата, **66e**, (0,65 г, 2,05 ммоль) и 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридина

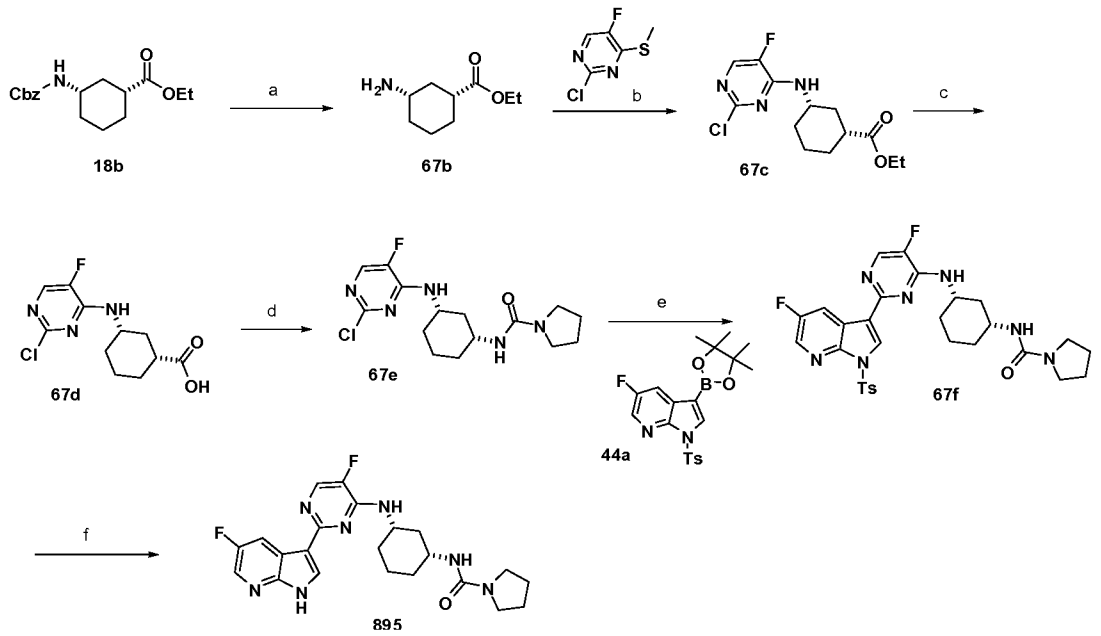
(1,32 г, 3,05 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли водный Na_2CO_3 (3,52 мл 2М раствора, 7,04 ммоль). Раствор дегазировали с помощью N_2 в течение 20 минут. Добавляли тетракистрифенилфосфанпалладий(0) (0,14 г, 0,12 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Анализ ЖХМС показывал хорошую конверсию, но некоторое количество исходных продуктов оставалось. Добавляли дополнительное количество дегазированного 2н Na_2CO_3, затем другую часть тетракистрифенилфосфанпалладия (0,14 г, 0,12 ммоль). Реакционную смесь кипятили в течение еще 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором и сушили над Na_2SO_4. После упаривания растворителя сырую смесь очищали путем хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc, от 100/0 до 0/100) с получением 1,0 г рацемического метил-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоксилата, **66f**. ЖХМС: 588,26 (M+1).

Получение (1*S*,*2S*,*3S*)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоновой кислоты (928)

Рацемический метил-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоксилат, **66f**, (0,100 г, 0,170 ммоль) растворяли в MeOH (1 мл) и ТГФ (1 мл) и обрабатывали водным LiOH (0,24 мл 1М раствора, 0,24 ммоль) и реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и полученный продукт напрямую очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 20 мг рацемической 3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоновой кислоты. Энантиомеры рацемического продукта разделяли с помощью очистки хиральной SFC с получением 6 мг (1*R*,2*R*,3*R*)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоновой кислоты и 6 мг (1*S*,*2S*,*3S*)-3-[[2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-

фторпиримидин-4-ил]амино]-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоновой кислоты. ЖХМС: 420,36 (M+1).

Общая схема 67



(a) Pd/C (влажный, Degussa), водород, EtOH; (b) 2,4-дихлор-5-фторпиримидин, $^{i}Pr_2NEt$, ТГФ, кипячение с обратным холодильником; (c) LiOH, ТГФ/вода, 50°C; (d) DPPA, Et_3N, ТГФ, 85°C; (e) 5-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин, XPhos, $Pd_2(dba)_3$, K_3PO_4, 2-метил ТГФ, вода, 125 °C (f)

Получение (1R,3S)-этил 3-аминоциклогексанкарбоксилата (67b)

К раствору (1R,3S)-этил 3-(бензилоксикарбониламино)циклогексанкарбоксилата **18b**, (14,0 г, 45,9 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли Pd/C (влажный, Degussa (2,4 г, 2,3 ммоль). Смесь извлекали и затем перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и полученный фильтрат концентрировали в вакууме с получением масла, которое использовали без дополнительной очистки.

Получение (1R,3S)-этил 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоксилата (67c)

К раствору (1R,3S)-этил 3-аминоциклогексанкарбоксилата, **67b**, (5,1 г, 24,1 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (6,0 г,

36,0 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли диизопропилэтиламин (9,6 мл, 55,4 ммоль). Смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (0-40% EtOAc/гексаны, градиент) с получением 6,7 г (1R,3S)-этил 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоксилата в виде твердого вещества белого цвета: ЖХМС RT=3,1 (M+H) 302,2.

Получение (1R,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоновой кислоты (67d)

К раствору (1R,3S)-этил 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоксилата, **67c**, (20,0 г, 66,3 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли раствор гидрата LiOH (8,3 г, 198,8 ммоль) в 100 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение ночи, в реакционную смесь добавляли HCl (16,6 мл 12 М раствора, 198,8 ммоль) и EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором и сушили над $MgSO_4$ и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 17,5 г продукта, который использовали без дополнительной очистки: ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,91 (д, J=2,7 Гц, 2H), 5,24 (д, J=7,3 Гц, 2H), 4,19-4,03 (м, 3H), 3,84-3,68 (м, 3H), 2,59 (ддд, J=11,5, 8,2, 3,6 Гц, 2H), 2,38 (д, J=12,4 Гц, 2H), 2,08 (д, J=9,6 Гц, 6H), 1,99-1,76 (м, 5H), 1,63-1,34 (м, 6H), 1,32-1,15 (м, 4H).

Получение *N*-((1R,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексил)пирролидин-1-карбоксамида (67e)

Раствор (1R,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоновой кислоты, **67d**, (8,2 г, 30,0 ммоль), (азидо(фенокси)фосфорил)оксибензола (9,7 мл, 45,0 ммоль) и триэтиламина (5,8 мл, 42,0 ммоль) в ТГФ (200 мл) дегазировали в атмосфере азота в течение 15 минут. Реакционную смесь нагревали при температуре 85°C в течение 30 минут до показаний, согласно данным ЖХ/МС анализа, полного завершения

расходования карбоновой кислоты, **67d.** В реакционную смесь добавляли пирролидин (7,5 мл, 90,0 ммоль) и реакционную смесь нагревали при температуре 85°C в течение еще 15 мин. Смесь разбавляли насыщенным солевым раствором и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу отделяли, сушили над $MgSO_4$. Продукт выделяли (6,25 г) фильтрацией после частичного удаления растворителя в вакууме: ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,87 (д, J=2,8 Гц, 2H), 5,04 (д, J=8,1 Гц, 2H), 4,09 (ддд, J=26,9, 13,4, 5,6 Гц, 4H), 3,91-3,71 (м, 2H), 3,32 (т, J=6,5 Гц, 7H), 2,45 (д, J=11,5 Гц, 2H), 2,08 (дд, J=22,1, 12,0 Гц, 4H), 1,96-1,82 (м, 9H), 1,54 (дд, J=18,6, 8,5 Гц, 2H), 1,22-1,01 (м, 6H).

Получение *N*-((1R,3S)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)циклогексил)пирролидин-1-карбоксамида (67f)

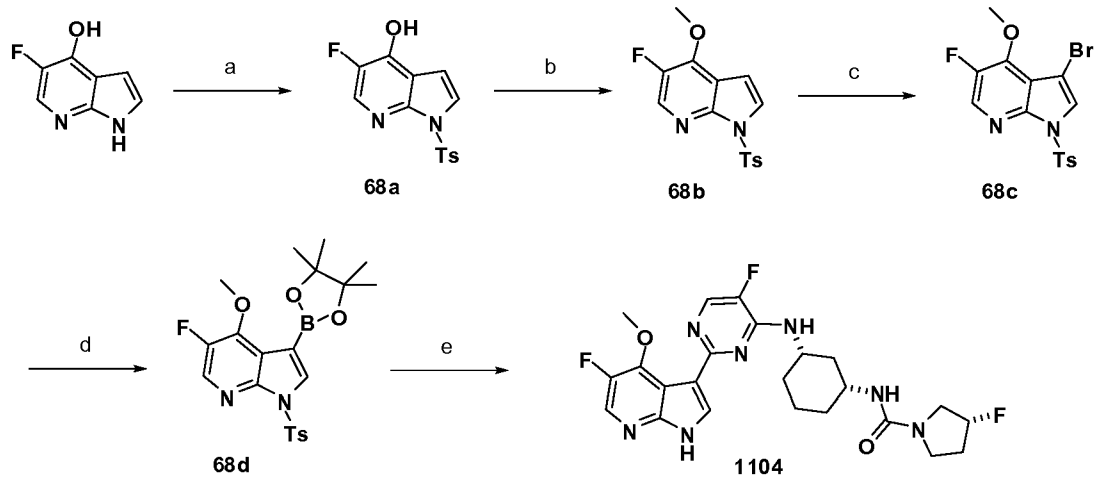
Раствор *N*-((1R,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексил)пирролидин-1-карбоксамида, **67e**, (6,8 г, 20,0 ммоль), 5-фтор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридина, **44a**, (12,5 г, 30,0 ммоль) и K_3PO_4 (17,0 г, 80,0 ммоль) в 2-метил ТГФ (180 мл) и воде (20 мл) дегазировали в атмосфере азота в течение 30 мин. В смесь добавляли дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан (XPhos) (1,1 г, 2,4 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (0,5 г, 0,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали в толстостенной бутылке при температуре 125°C в течение 2,5 час. Реакционную смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (8% MeOH/CH_2Cl_2) с получением 11,5 г желаемого продукта: ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,54 (с, 1H), 8,49 (дд, J=9,0, 2,8 Гц, 1H), 8,32 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,13 (д, J=8,3 Гц, 2H), 8,07 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,5 Гц, 2H), 4,98 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,37-4,16 (м, 1H), 4,08 (д, J=7,3 Гц, 1H), 3,99-3,80 (м, 1H), 3,33 (т, J=6,5 Гц, 4H), 2,52 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,29 (д, J=11,3 Гц, 1H), 2,12 (д, J=11,1 Гц, 1H), 1,99-1,81 (м, 5H), 1,70-1,55 (м, 1H), 1,22-1,08 (м, 2H).

Получение *N*-((1R,3S)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)циклогексил)пирролидин-1-

карбоксамида (895)

Раствор *N*-((1R,3S)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)циклогексил)пирролидин-1-карбоксамида, **67f**, (11,5 г, 19,3 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли метоксид натрия (4,173 г, 19,31 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение 2 минут смесь выливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (10% $MeOH/CH_2Cl_2$) с получением 6,5 г желаемого продукта. Продукт преобразовывали в HCl соль растворением в MeOH (100 мл) и добавлением 2,4 мл 12М раствора HCl при комнатной температуре. Раствор перемешивали при температуре в течение 1 часа и выпавшую в осадок HCl соль фильтровали с получением 7,05 г HCl соли: ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 9,36 (с, 2H), 9,05 (д, J=3,0 Гц, 2H), 8,49 (д, J=5,6 Гц, 2H), 8,41 (дд, J=2,6, 1,4 Гц, 2H), 8,31 (д, J=9,5 Гц, 2H), 5,92 (с, 3H), 4,24 (с, 3H), 3,64 (с, 2H), 3,18 (т, J=6,6 Гц, 7H), 2,07 (дт, J=22,7, 11,5 Гц, 4H), 1,87 (т, J=12,6 Гц, 4H), 1,77 (дд, J=8,0, 5,3 Гц, 7H), 1,65-1,13 (м, 8H).

Общая схема 68



(a) TsCl, NaH, ДМФ, 45°C; (b) метилйодид, K_2CO_3, ДМФ; (c) бром, $CHCl_3$, от 0°C до комнатной температуры; (d) бис(пинакол)диборан, палладий(II) дихлор бис(трициклогексилфосфан), KOAc, 2-метил ТГФ, 125°C; (e) (*R*)-*N*-

((1R,3S)-3-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино)циклогексил)-3-фторпирролидин-1-карбоксамид, XPhos, $Pd_2(dba)_3$, K_3PO_4, 2-метилТГФ, вода, 125°C.

Получение 5-фтор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ола (68a)

К раствору 5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ола (1,2 г, 7,9 ммоль) в 80 мл ДМФ при температуре 0°C добавляли толуолсульфонилхлорид (1,8 г, 9,5 ммоль), затем NaH (0,8 г, 19,7 ммоль, 60% масс./масс.). Реакционную смесь медленно нагревали до температуры 45°C через 3 часа и перемешивали в течение еще 3 часов. Смесь затем концентрировали в вакууме. Сырое масло растворяли в 100 мл EtOAc и промывали водой (2×50 мл) и насыщенным солевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (10% EtOAc/гексаны) с получением 1,5 г желаемого продукта.

Получение 5-фтор-4-метокси-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина (68b)

К раствору 5-фтор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ола, **68a**, (0,70 г, 2,29 ммоль) в ДМФ (25 мл) добавляли метилйодид (0,14 мл, 2,29 ммоль) и K_2CO_3 (0,32 г, 2,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли деионизированной водой и EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 720 мг желаемого продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение 5-фтор-4-метокси-3-бром-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина (68c)

В холодный (0°C) раствор 5-фтор-4-метокси-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина, **68b**, (0,79 г, 2,45 ммоль) в хлороформе (50 мл) добавляли бром (0,13 мл, 2,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 3 часов и затем медленно нагревали до комнатной температуры. Смесь разбавляли деионизированной водой и гасили водным раствором бикарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали с помощью метиленхлорида и

сушили над сульфатом натрия. Полученный твердый продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (15-30% EtOAc/гексан) с получением 170 мг желаемого продукта.

Получение 5-фтор-4-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина (68d)

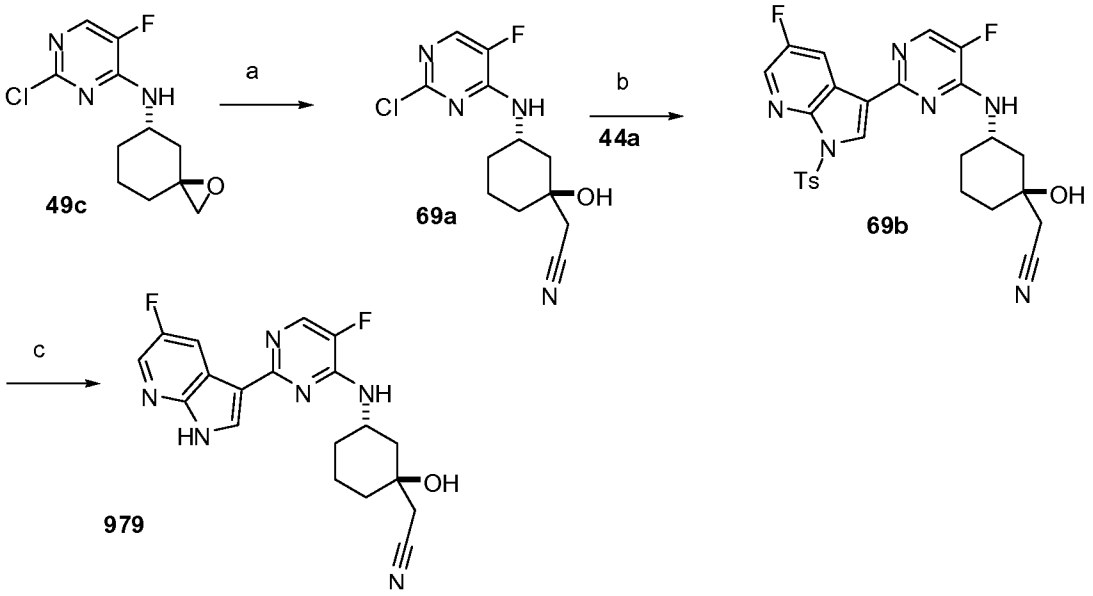
К раствору 5-фтор-4-метокси-3-бром-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина, **68c**, (0,17 г, 0,43 ммоль) в 2-Me-ТГФ (9 мл) в сосуде для микроволнового излучения добавляли бис(пинакол)диборан (0,16 г, 0,64 ммоль), затем ацетат калия (0,23 г, 1,06 ммоль) и палладий(II) дихлор бис(трициклогексилфосфан) (0,02 г, 0,02 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали и подвергали воздействию микроволнового излучения при температуре 125°C в течение 90 минут. Смесь фильтровали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (10-30% EtOAc/гексан) с получением 100 мг желаемого продукта.

Получение (*R*)-3-фтор-*N*-((1R,3S)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-4-метокси-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)циклогексил)пирролидин-1-карбоксамида (1104):

К раствору 5-фтор-4-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина, **68d**, (0,100 г, 0,220 ммоль) в 2-Me-ТГФ (2 мл) добавляли (*R*)-*N*-((1R,3S)-3-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино)циклогексил)-3-фторпирролидин-1-карбоксамид (0,060 г, 0,170 ммоль). Затем добавляли фосфат калия (0,130 г, 0,600 ммоль) и деионизированную воду (0,5 мл) и раствор дегазировали в токе азота в течение 10 минут. Затем добавляли 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPhos) (0,006 г, 0,012 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,023 мг, 0,026 ммоль) и раствор снова дегазировали в токе азота в течение 5 минут. Сосуд герметично закрывали и нагревали при 80°C в течение 3 часов. Раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырое масло снова растворяли в безводном ТГФ (5 мл) и добавляли раствор 2н LiOH (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 часов. Раствор охлаждали до комнатной температуры и

концентрировали в вакууме. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ давала 6 мг желаемого продукта.

Общая схема 69



(a) NaCN, $LiClO_4$, CH_3CN; (b) 5-фтор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин, Na_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, диметоксиэтан, 120°C; (c) метоксид натрия, MeOH.

Получение 2-((1S,3*S*)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)этаннитрила (69a)

Суспензию 2-хлор-5-фтор-*N*-[(3*S*)-1-оксаспиро[2,5]октан-7-ил]пиримидин-4-амина, **49c**, (0,50 г, 1,94 ммоль), NaCN (0,11 г, 2,33 ммоль) и перхлората лития (0,25 г, 2,33 ммоль) в CH_3CN нагревали при температуре 100°C в толстостенной колбе в течение 3 час. Смесь разбавляли EtOAc и органическую фазу промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, сушили $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением желаемого продукта: ^{1}H ЯМР (300,0 МГц, $CDCl_3$) δ 7,78 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,85 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,28 (квин, J=4,0 Гц, 1H), 2,45 (с, 2H), 2,16 (д, J=13,0 Гц, 1H), 2,05 (д, J=11,7 Гц, 1H), 1,80-1,71 (м, 3H), 1,46-1,28 (м, 2H) и 1,17-1,06 (м, 1H) м.д.; ЖХМС RT=2,15 (M+H) 285,34.

Получение 2-((1S,3*S*)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1*H*-

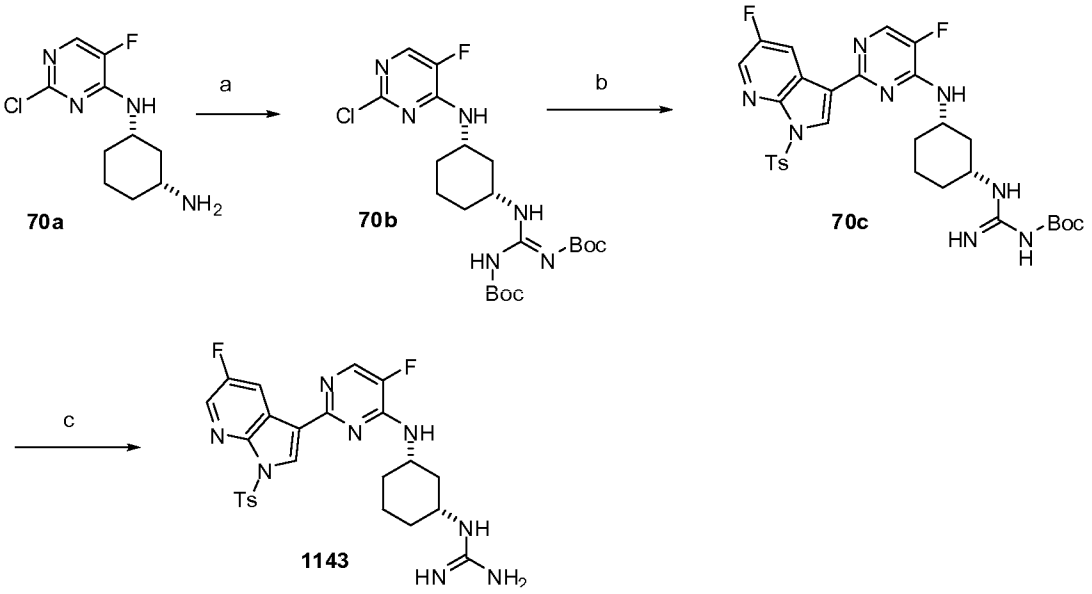
пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)этаннитрила (69b)

Раствор 5-фтор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридина, **44a**, (0,23 г, 0,55 ммоль), 2-((1S,3*S*)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)этаннитрила, **69a**, (0,14 г, 0,50 ммоль) и Na_2CO_3 (0,75 мл 2М раствора, 1,50 ммоль) в диметоксиэтане (15 мл) дегазировали с помощью азота в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли палладий; трифенилфосфан (0,03 г, 0,03 ммоль) и продолжали дегазировать раствор в течение 15 мин. Реакционную смесь нагревали при температуре 120°C в толстостенной колбе в течение 45 мин. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (40% EtOAc/гексан) с получением 150 мг желаемого продукта: ЖХМС RT=3,55 (M+H) 539,42.

2-((1S,3*S*)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)этаннитрил (979)

К раствору 2-((1S,3*S*)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)этаннитрила, **69b**, (0,14 г, 0,26 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли метоксид натрия (0,06 г, 0,26 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 минут реакционную смесь разбавляли EtOAc и насыщенным солевым раствором. Выделенную органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (10% MeOH/CH_2Cl_2) с получением 46 мг желаемого продукта: ^{1}H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,65 (дд, J=2,8, 9,6 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,14 (дд, J=2,0, 2,5 Гц, 1H), 7,98 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,66 (дд, J=8,0, 15,8 Гц, 1H), 2,64 (с, 2H), 2,20 (д, J=12,6 Гц, 2H), 2,01 (дд, J=3,4, 9,8 Гц, 2H), 1,84-1,75 (м, 1H), 1,63-1,47 (м, 2H), 1,33 (дд, J=3,6, 12,4 Гц, 1H) м.д.; ЖХМС RT=2,31 (M+H) 385,45.

Общая схема 70



(a) *трет*-бутил *N*-(*N*-трет-бутоксикарбонил-C-пиразол-1-илкарбонимидоил)карбамат, CH_2Cl_2; (b) 5-фтор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин, Na_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, диметоксиэтан, 120°C; (c) метоксид натрия, ТГФ, MeOH.

Получение *трет*-бутил (*трет*-бутоксикарбониламино)((1R,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексиламино)метиленкарбамата (70b)

К раствору (1S,3R)-*N*1-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)циклогексан-1,3-диамина, **70a**, (0,122 г, 0,500 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли *трет*-бутил *N*-(*N*-*трет*-бутоксикарбонил-C-пиразол-1-илкарбонимидоил)карбамат (0,155 г, 0,500 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и использовали без дополнительной очистки: ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 11,51 (с, 3H), 8,29 (д, J=8,3 Гц, 3H), 7,88 (д, J=2,8 Гц, 3H), 5,01 (д, J=7,4 Гц, 3H), 4,28-4,18 (м, 4H), 2,48 (д, J=11,7 Гц, 3H), 2,12 (д, J=9,4 Гц, 3H), 1,87 (дд, J=10,3, 3,5 Гц, 3H), 1,52 (с, 24H), 1,50 (с, 25H), 1,24-1,10 (м, 8H);

ЖХМС RT=3,97 (M+H) 487,12.

Получение *трет*-бутил *N*-[*N*-[(1R,3S)-3-[[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамимидоил]карбамата (70c)

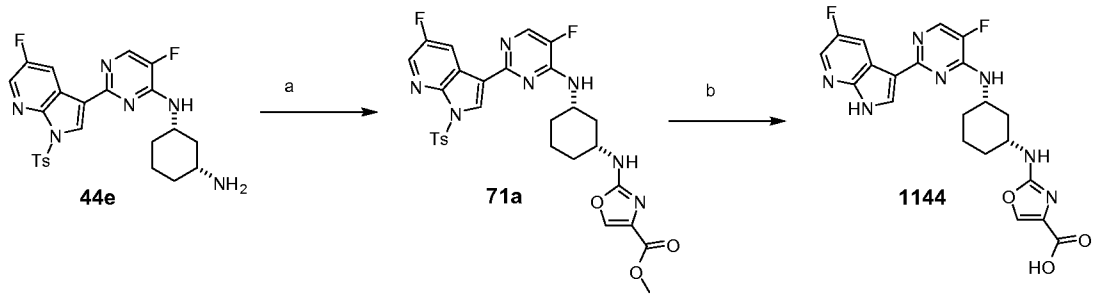
Дегазировали раствор (Z)-*трет*-бутил(*трет*-бутоксикарбониламино)((1R,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексиламино)метиленкарбамата, **70b**, (0,200 г, 0,411 ммоль), 5-фтор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридина, **44a**, (0,205 г, 0,493 ммоль) и Na_2CO_3 (0,616 мл 2М раствора, 1,232 ммоль) в диметоксиэтане (15 мл) в течение 30 мин. В смесь добавляли трифенилфосфан палладия (0,023 г, 0,021 ммоль) и реакционную смесь нагревали в толстостенной колбе при температуре 120°C в течение 45 мин. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме. Неудачная очистка полученного остатка путем хроматографии на силикагеле (10% $MeOH/CH_2Cl_2$) давала смесь, содержащую в целом желаемый продукт, который использовали без дополнительной очистки: ЖХМС RT=2,30 (M+H) 641,02.

Получение 1-((1R,3S)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)циклогексил)гуанидина (1143)

К раствору *трет*-бутил *N*-[*N*-[(1R,3S)-3-[[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамимидоил]карбамата, **70c**, (0,100 г, 0,156 ммоль) в ТГФ (20 мл) при комнатной температуре добавляли метоксид натрия (0,033 г, 0,156 ммоль). Спустя 1 минуту реакционную смесь разбавляли EtOAc и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с получением 95 мг желаемого продукта. К 10 мл раствора в MeOH добавляли гидрохлорид продукта/IPA (0,031 мл 5М раствора, 0,156 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего растворитель удаляли при пониженном давлении с получением продукта в виде гидрохлоридной соли: ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,63 (с, 1H), 8,40 (дд, J=9,1, 2,7 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,32 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,46 (д, J=11,7 Гц, 1H), 3,78-3,53 (м, 1H), 2,41 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,28 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,18-1,98 (м, 2H), 1,69 (дд, J=23,6, 11,8 Гц, 2H), 1,56-1,28 (м, 2H); ЖХМС RT=1,45

(M+H) 387,06.

Общая схема 71



(a) DBU, метил 2-хлороксазол-4-карбоксилат, ДМФ, 75°C; (b) LiOH, ТГФ

Получение метил 2-((1R,3S)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)циклогексиламино)оксазол-4-карбоксилата (71a)

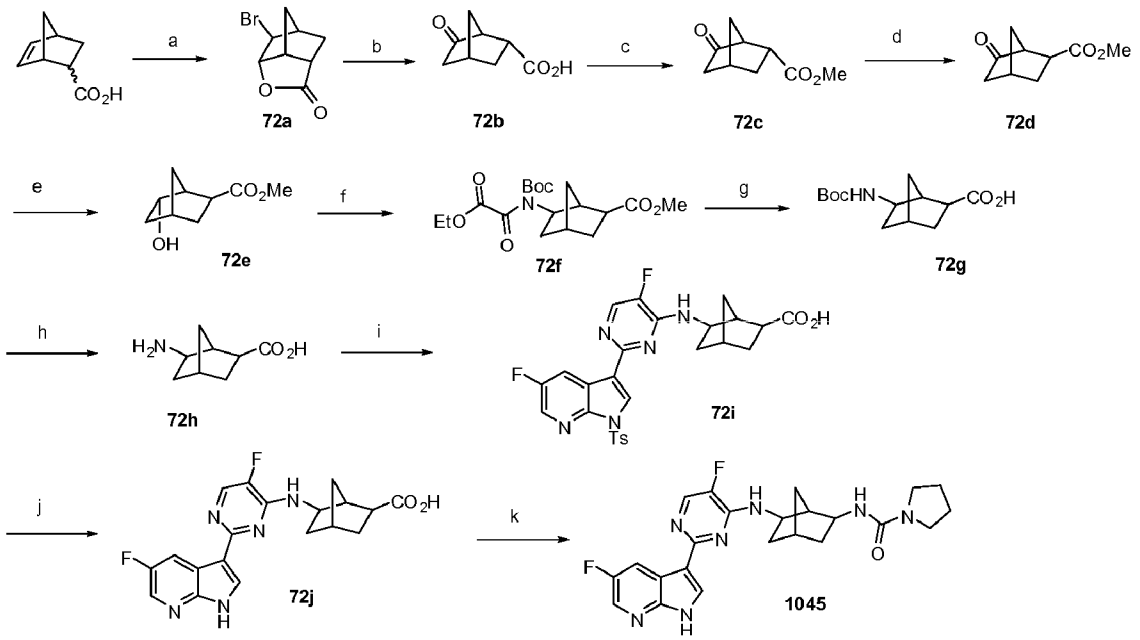
К раствору (1S,3R)-*N*1-[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил]циклогексан-1,3-диамина, **44e**, (0,089 г, 0,178 ммоль) в ДМФ (1,5 мл) добавляли метил 2-хлороксазол-4-карбоксилат (0,031 г, 0,195 ммоль), затем DBU (0,029 мл, 0,195 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь нагревали до температуры 75°C и оставляли перемешиваться в течение 3 часов. Добавляли дополнительное количество 16 мг сложного эфира хлороксазола и реакционную смесь нагревали при температуре 75°C в течение ночи. Смесь разбавляли водой и EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали досуха. Сырой остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH/CH_2Cl_2) с получением 28 мг желаемого продукта: ЖХМС RT=3,73 (M+1) 624,12.

Получение 2-((1R,3S)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)циклогексиламино)оксазол-4-карбоновой кислоты (1144)

К раствору метил 2-[[(1R,3S)-3-[[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]амино]оксазол-4-карбоксилата, **71a**, (0,028 г, 0,045 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли LiOH (1 мл 1М раствора,

1,000 ммоль) и реакционную смесь нагревали до температуры 130°C путем воздействия микроволнового излучения. После нагревания и перемешивания в течение 20 минут смесь охлаждали до комнатной температуры. Все летучие продукты удаляли в потоке азота и при нагревании. Сырой остаток суспендировали в MeOH и добавляли несколько капель трифторуксусной кислоты для протонирования молекул (образуется раствор). Смесь фильтровали и очищали с помощью обращеннофазовой ВЭЖХ (5-95% CH_3CN/H_2O) с получением 5 мг желаемого продукта в виде соли ТФУ: ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ□8,83 (с, 1H), 8,67-8,09 (м, 4H), 2,67 (с, 3H), 2,18 (м, 5H), 1,34 (д, J=29,6 Гц, 3H); ЖХМС RT=1,78 (M+1) 456,07.

Общая схема 72



(a) $NaHCO_3$, Br_2, H_2O; (b) NaOH; (c) TMSCl, MeOH; (d) метоксид натрия, MeOH, 150°C; (e) боргидрид натрия, MeOH; (f) этил 2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-оксоацетат, DEAD, PPh_3, 85°C; (g) NaOH, MeOH; (h) трифторуксусная кислота, CH_2Cl_2, 1н HCl/эфир; (i) 5-фтор-3-(5-фтор-4-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин, $^i Pr_2NEt$, ТГФ; (j) гидроксид лития, ТГФ; (k) DPPA, Et_3N, пирролидин.

Получение 6-бромгексагидро-2H-3,5-метаноциклопента[b]фуран-2-она (72a)

К раствору бицикло[2,2,1]гепт-5-ен-3-карбоновой кислоты (25,0 мл, 204,3 ммоль) в $NaHCO_3$ (51,5 г, 612,9 ммоль) в воде

добавляли по каплям бром (32,7 г, 204,3 ммоль) при температуре 0°C. Раствор перемешивали в течение 1 часа и экстрагировали с помощью эфира, и органическую фазу тщательно промывали 1н раствором $Na_2S_2SO_3$ и насыщенным солевым раствором, и органическую фазу затем сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 30 г сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки.

Получение 6-оксонорборнан-2-карбоновой кислоты (72b)

6-Бромгексагидро-2*H*-3,5-метаноциклопента[b]фуран-2-он, **72a**, (28,0 г, 129,0 ммоль) обрабатывали NaOH (258,0 мл 2М раствора, 516,0 ммоль) в H_2O (350 мл) в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь подкисляли с помощью концентрированной HCl, экстрагировали с помощью Et_2O. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH/CH_2Cl_2 градиент) с получением 16 г 6-оксонорборнан-2-карбоновой кислоты.

Получение эндо метил 6-оксонорборнан-2-карбоксилата (72c)

Раствор 6-оксонорборнан-2-карбоновой кислоты, **72b**, (16,0 г, 103,8 ммоль) в метаноле (350,0 мл) обрабатывали TMSCl (42,04 г, 49,11 мл, 387,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель упаривали при пониженном давлении и сырой продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (10% EtOAc/гексаны) с получением 12 г *эндо* метил 6-оксонорборнан-2-карбоксилата.

Получение экзо метил 6-оксонорборнан-2-карбоксилат (72d)

Эндо метил 6-оксонорборнан-2-карбоксилат, **72c**, (3,5 г, 20,8 ммоль) нагревали в герметично закрытой пробирке в метоксиде натрия (2,1 мл 2М раствора в метаноле, 4,2 ммоль) при температуре 150°C в течение 17 часов. Растворитель упаривали и сырой продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (0-16% EtOAc/гексаны градиент) с получением 3,3 г исходного эндо метил 6-оксонорборнан-2-карбоксилата в качестве первой фракции (PMA окрашивание) и 4,0 г желаемого экзопродукта в качестве второго пятна. Выделенный исходный продукт вновь обрабатывали в тех же условиях для получения еще 1,0 г желаемого экзопродукта.

Получение метил 6-гидроксинорборнан-2-карбоксилата (72e)

К раствору экзо метил 6-оксонорборнан-2-карбоксилата, **72d**, (4,7 г, 27,9 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли боргидрид натрия (1,6 г, 41,9 ммоль) пятью частями при температуре 0°C. Анализ ТСХ показывал полностью завершенное преобразование через 2 часа. Для гашения реакции добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl. MeOH упаривали при пониженном давлении и затем водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны, Rf=0,5 в 50% EtOAc/гексаны) с получением 3,96 г желаемого продукта: ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 4,23-4,06 (м, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,37 (с, 1H), 3,03 (дд, J=8,9, 5,5 Гц, 1H), 2,41 (д, J=3,9 Гц, 1H), 2,13 (с, 1H), 1,93-1,69 (м, 2H), 1,63-1,42 (м, 1H), 1,34 (ддт, J=10,3, 3,2, 1,6 Гц, 1H), 1,20 (дд, J=10,4, 0,7 Гц, 1H), 0,77 (дт, J=12,6, 3,4 Гц, 1H).

Получение метил 6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-этокси-2-оксоацетамидо)бицикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилата (72f)

В холодный (0°C) раствор метил 6-гидроксинорборнан-2-карбоксилата, **72e**, (3,2 г, 18,8 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли этил 2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-оксоацетат (4,9 г, 22,6 ммоль) и трифенилфосфин (5,9 г, 22,6 ммоль), затем по каплям добавляли диизопропил азодикарбоксилат (4,5 г, 22,6 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали при 85°C и выдерживали при этой температуре в течение 2 дней. Растворитель упаривали при пониженном давлении и сырой продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан, градиент) с получением 6 г метил 6-(*N*-(трет-бутоксикарбонил)-2-этокси-2-оксоацетамидо)бицикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилата: ЖХМС 392,34 ($M+Na^+$); ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 4,26 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,08 (дт, J=14,3, 7,2 Гц, 1H), 3,62 (д, J=2,1 Гц, 3H), 2,72 (с, 1H), 2,42-2,26 (м, 2H), 2,08-1,80 (м, 2H), 1,80-1,51 (м, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,38-1,25 (м, 3H).

Получение 6-(*трет*-бутоксикарбониламино)норборнан-2-карбоновой кислоты (72g)

К раствору метил 6-[трет-бутоксикарбонил-(2-этокси-2-оксоацетил)амино]норборнан-2-карбоксилата, **72f**, (0,80 г, 2,17 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли NaOH (4,33 мл 2н раствора, 8,66 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли 0,5н HCl на льду и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 600 мг желаемого продукта, который использовали без дополнительной очистки.

Получение 6-аминобицикло[2,2,1]гептан-2-карбоновой кислоты (72h)

Раствор 6-(трет-бутоксикарбониламино)норборнан-2-карбоновой кислоты, **72g**, в дихлорметане (5 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (5 мл) в течение 1 часа при комнатной температуре. Растворитель упаривали при пониженном давлении и полученный продукт растворяли в 2 мл ТФУ и добавляли при перемешивании 1н HCl в растворе Et_2O. После перемешивания смесь в течение 0,5 часа образовавшийся осадок фильтровали и промывали сухим Et_2O с получением 6-аминобицикло[2,2,1]гептан-2-карбоновой кислоты.

Получение 6-(5-фтор-2-(5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)бицикло[2,2,1]гептан-2-карбоновой кислоты (72j)

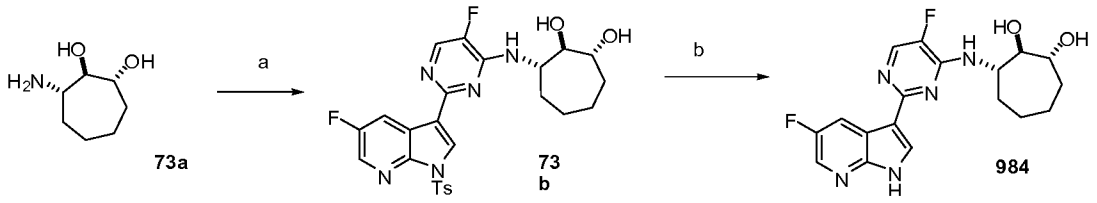
К раствору 5-фтор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридина (0,187 г, 0,417 ммоль) и 6-аминобицикло-[2,2,1]гептан-2-карбоновой кислоты, **72h**, (0,080 г, 0,417 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,291 мл, 1,670 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре 80°C в течение ночи. Добавляли водный LiOH (3 мл 2М раствора, 6,000 ммоль) и смесь нагревали в течение еще 7 часов. Смесь разбавляли MeOH, нейтрализовали с помощью трифторуксусной кислоты, фильтровали и полученный фильтрат очищали с помощью препаративной хроматографии ВЭЖХ с получением 50 мг желаемого продукта.

Получение *N*-[6-[[5-фтор-2-(5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]норборнан-2-ил]пирролидин-

1-карбоксамида (1045)

К раствору 6-[[5-фтор-2-(5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]норборнан-2-карбоновой кислоты, **72j**, (0,030 г, 0,078 ммоль) в ТГФ (0,375 мл) добавляли триэтиламин (0,032 мл, 0,234 ммоль) и (азидо(фенокси)фосфорил)оксибензол (0,018 мл, 0,085 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 2,5 часов, охлаждали до температуры 5°C и обрабатывали пирролидином (0,010 мл, 0,117 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь вводили напрямую в систему препаративной ВЭЖХ для очистки с получением продукта в виде рацемической смеси. Отдельные энантиомеры получали разделением, используя хиральную SFC очистку с получением 5,7 мг желаемого продукта, а также 1,4 мг энантиомера.

Общая схема 73



73a 73b 984

(a) $^{i}Pr_2NEt$, ТГФ, кипячение с обратным холодильником; (b) 1н LiOH, ТГФ/H_2O, 130°C, микроволновое излучение.

Получение (1R,2R,3*S*)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)циклогептан-1,2-диола (73b)

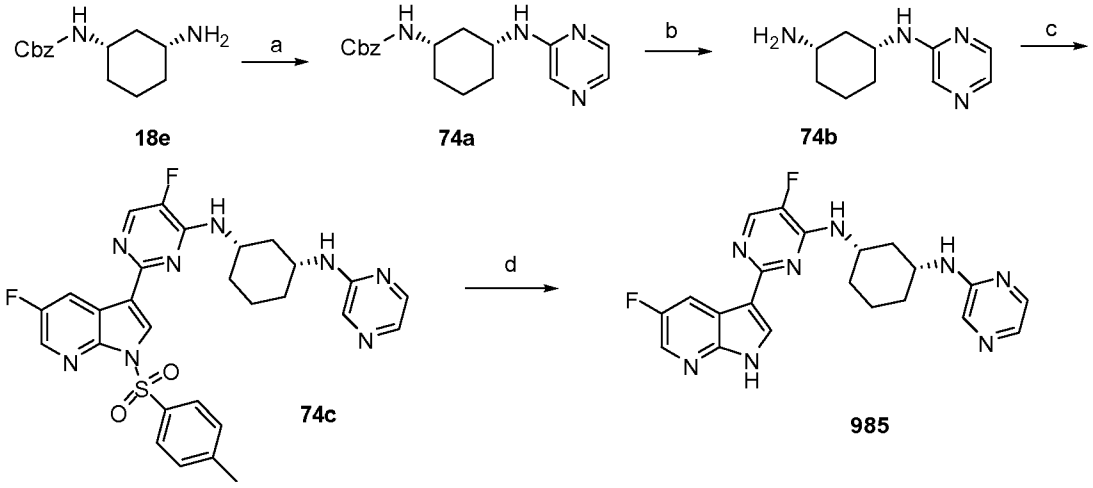
Аминодиол, **73a**, был синтезирован в соответствии с описанным в литературе способом (JOC 2009, 74, 6735). Аминодиол (0,040 мг), диизопропилэтиламин (0,054 мл, 0,310 ммоль) и 5-фтор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин (0,139 г, 0,310 ммоль) в ТГФ кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Раствор концентрировали в вакууме и очищали путем хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/CH_2Cl_2) с получением 43 мг желаемого продукта в виде твердого вещества белого цвета: ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,40 (кв, J=2,8 Гц, 2H), 8,22 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,08-7,94 (м, 3H), 7,20 (д, J=10,1 Гц, 3H), 5,26 (д, J=4,9 Гц,

1H), 4,21-3,99 (м, 1H), 3,84 (с, 1H), 3,75-3,57 (м, 1H), 3,43 (т, J=8,7 Гц, 1H), 2,73 (с, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,11-1,85 (м, 2H), 1,84-1,36 (м, 8H), 1,18 (с, 2H), 0,79 (дд, J=15,0, 6,8 Гц, 2H). ЖХМС (+H): M/Z=530,29

Получение (1R,2R,3*S*)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)циклогептан-1,2-диола (984)

LiOH (0,5 мл 1н раствора, 0,5 ммоль) добавляли к (1*R*,2*R*,3*S*)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)циклогептан-1,2-диолу, **73a**, в ТГФ (3 мл). Реакционную смесь нагревали воздействием микроволнового излучения при 130°C в течение 40 минут. В смесь добавляли HCl (0,5 мл 1,25н раствора в MeOH) и MeOH. Раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (MeCN/H_2O 10-70%) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. Нейтрализация и повторное подкисление хлористым водородом (1н в MeOH) давали желаемый продукт (28 мг) в виде твердого вещества белого цвета (HCl соль): ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,52 (с, 1H), 8,48 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,62-4,35 (м, 1H), 3,65 (м, 2H), 2,11-1,43 (м, 8H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, MeOD) δ -137,38 - -137,51 (м, 1H), -156,06 (д, J=5,6 Гц, 1H); ЖХМС (+H): M/Z=376,28.

Общая схема 74



(a) CuI, 2-(2-метилпропаноил)циклогексанон, ДМФ; (b) H_2, Pd/C, MeOH; (c) 5-фтор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин; (d) 1н LiOH, ТГФ/H_2O, 130°C микроволновое излучение

Получение бензил ((1S,3R)-3-(пиразин-2-иламино)циклогексил)карбамата (74a)

Суспензию CuI (0,006 г, 0,030 ммоль), бензил *N*-[(1S,3R)-3-аминоциклогексил]карбамата, **18e**, (0,075 г, 0,302 ммоль) и карбоната цезия (0,197 г, 0,604 ммоль) в ДМФ вакуумировали и насыщали азотом несколько раз. Затем добавляли 2-йодпиразин (0,036 мл, 0,362 ммоль) и 2-(2-метилпропаноил)циклогексанон (0,020 мл г, 0,121 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу отделяли, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH/CH_2Cl_2) с получением 40 мг желаемого продукта в виде твердого продукта желтого цвета.

Получение (1*R*,3*S*)-*N*1-(пиразин-2-ил)циклогексан-1,3-диамина (74b)

К раствору бензил *N*-[(1*S*,3*R*)-3-(пиразин-2-иламино)циклогексил]карбамата, **74a**, (0,040 г, 0,123 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли 10% Pd/C (0,043 г, 0,040 ммоль) и полученную суспензию перемешивали в атмосфере водорода в течение трех часов, до тех пор, пока анализ ЖХМС не показывал завершение реакции. Раствор фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме, что давало твердый продукт желтого цвета, который использовали без дополнительной очистки.

Получение (1*S*,3*R*)-*N*1-(5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)-*N*3-(пиразин-2-ил)циклогексан-1,3-диамина (74c)

Раствор (1*R*,3*S*)-*N*1-пиразин-2-илциклогексан-1,3-диамина, **74b**, диизопропилэтиламина (0,30 ммоль) и 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридина (0,06 г, 0,13 ммоль) в ТГФ (3 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Смесь затем концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH/CH_2Cl_2 градиент) с получением 39 мг желаемого продукта: ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ

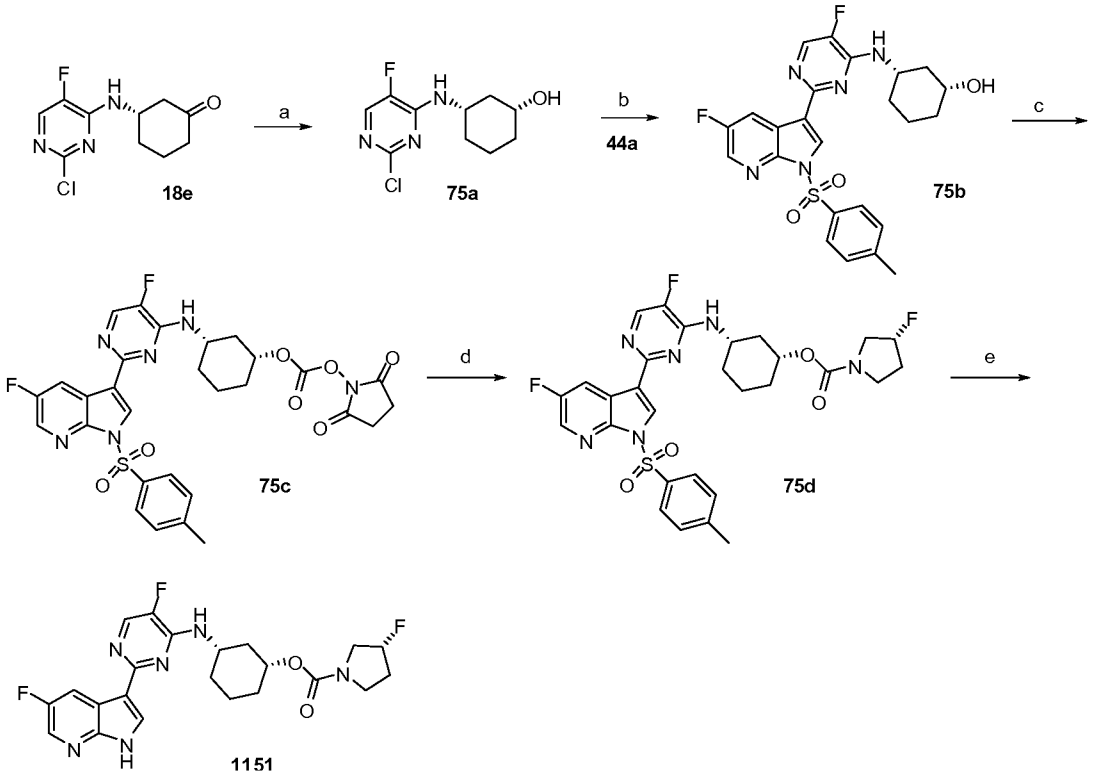
8,91-8,72 (м, 1H), 8,50 (д, J=11,8 Гц, 1H), 8,38 (т, J=7,5 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=14,8, 5,9 Гц, 3H), 7,88 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,62 (т, J=6,8 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=16,6, 7,1 Гц, 3H), 5,91 (с, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,98 (т, J=11,3 Гц, 1H), 2,59 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,34-2,09 (м, 2H), 1,99 (д, J=14,0 Гц, 1H), 1,72 (дд, J=26,6, 13,1 Гц, 1H), 1,48-1,08 (м, 4H).

ЖХМС (+H): M/Z=593,25

Получение (1*S*,3*R*)-*N*1-(5-фтор-2-(5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)-*N*3-(пиразин-2-ил)циклогексан-1,3-диамина (985)

LiOH (0,3 мл 1н раствора, 0,3 ммоль) добавляли к раствору (1*S*,3*R*)-*N*1-(5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)-*N*3-(пиразин-2-ил)циклогексан-1,3-диамина, **74c**, (35 мг) в ТГФ (3 мл) и реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при температуре 130°C в течение 40 минут. Добавляли раствор HCl (0,5 мл 1,25н в MeOH) и полученный раствор очищали с помощью ВЭЖХ Гильсона (Gilson) (MeCN/H_2O 10-70% за 8 мин) с получением чистого продукта, соли ТФУ. Нейтрализация и повторное подкисление хлористым водородом (1,25н в MeOH) давали 23 мг HCl соли желаемого продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета: ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,41 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,36 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 4,51 (м, J=11,8 Гц, 1H), 4,16-3,92 (м, 1H), 2,35-2,14 (м, 2H), 2,09 (м, J=13,8 Гц, 1H), 1,63 (д, J=11,8 Гц, 4H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, MeOD) δ -155,25 (с, 1H); ЖХМС (+H): M/Z=439,24.

Общая схема 75



(a) $NaBH_4$, MeOH; (b) 5-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин, 2-Me-ТГФ, вода, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, XPhos, трис(дибензилиденацетон)дипалладий, кипячение с обратным холодильником; (c) бис(2,5-диоксопирролидин-1-ил)карбонат, $^iPr_2NEt$, CH_3CN; (d) (3*R*)-3-фторпирролидин, $^iPr_2NEt$, CH_3CN; (e) 2н LiOH, ТГФ

Получение (1*R*,3*S*)-3-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино)циклогексанола (75a)

Смешивали (3*S*)-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]циклогексанон, **18e**, (1,05 г, 4,31 ммоль) в MeOH (20 мл) и дихлорметан (10 мл) и охлаждали до температуры -78°C, используя внешнюю баню сухой лед/ацетон и контролируя с помощью внутреннего термометра. Через 30 минут одной порцией добавляли $NaBH_4$ (0,16 г, 4,31 ммоль) и продолжали перемешивание (небольшое выделение тепла) и затем охлаждали опять до температуры -78°C. Протекание реакции отслеживали с помощью ВЭЖХ по расходованию исходного продукта и давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщенным солевым раствором и EtOAc. Органическую

фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с получением 1,0 г бесцветного пенообразного твердого вещества: метод ЖХМС m201:10-90 CH_3CN/H_2O, модификатор муравьиной кислоты, 5 минут, (C18); RT=2,08 мин, MH+ = 246,21.

Получение (1*R*,3*S*)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)циклогексанола (75b)

K_3PO_4 (2,59 г, 12,21 ммоль) в воде (6 мл) и 2-Me-ТГФ (20 мл) продували током азота в течение 30 мин. Добавляли (1*R*,3*S*)-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]циклогексанол, **75a**, (1,00 г, 4,07 ммоль) и 5-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин, **44a**, (2,03 г, 4,88 ммоль) и затем продували азотом в течение еще 15 мин. Реакционную смесь затем нагревали при 70°C и затем в атмосфере азота добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,07 г, 0,08 ммоль) и X-Phos (0,14 г, 0,28 ммоль). (Внимание! цвет изменялся от пурпурного до защитно-зеленого). Реакционную смесь нагревали при кипячении в течение 1 часа и 20 мин. Реакционную смесь медленно охлаждали до комнатной температуры в течение ночи. Смесь обрабатывали 100 мл насыщенного солевого раствора и 100 мл этилацетата и два слоя разделяли. Водную фазу вновь экстрагировали EtOAc (50 мл). Объедяли органические слои и пропускали через слой флоризила, сушили над Na_2SO_4, декантировали и удаляли растворитель путем упаривания на роторе с получением сырого продукта, который затем очищали путем хроматографии на силикагеле (25-50% EtOAc/гексаны) с получением желаемого вещества.

2,5-Диоксопирролидин-1-ил ((1*S*,3*R*)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)циклогексил)карбонат (75c)

К раствору (1*R*,3*S*)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)циклогексанола, **75b**, (0,50 г, 1,00 ммоль) и *N*,*N*-диизопропилэтиламина (1,40 мл, 10,01 ммоль) добавляли бис(2,5-диоксопирролидин-1-ил)карбонат (1,28 г, 5,01 ммоль) в CH_3CN (4 мл) и перемешивали при

комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь использовали как таковую в следующей реакции. Используя ЖХМС метод m201:10-90 CH_3CN/H_2O, муравьиной кислоты модификатор, 5 минут, (C18); RT=3,73 мин, MH+ = 641,43 (сильный).

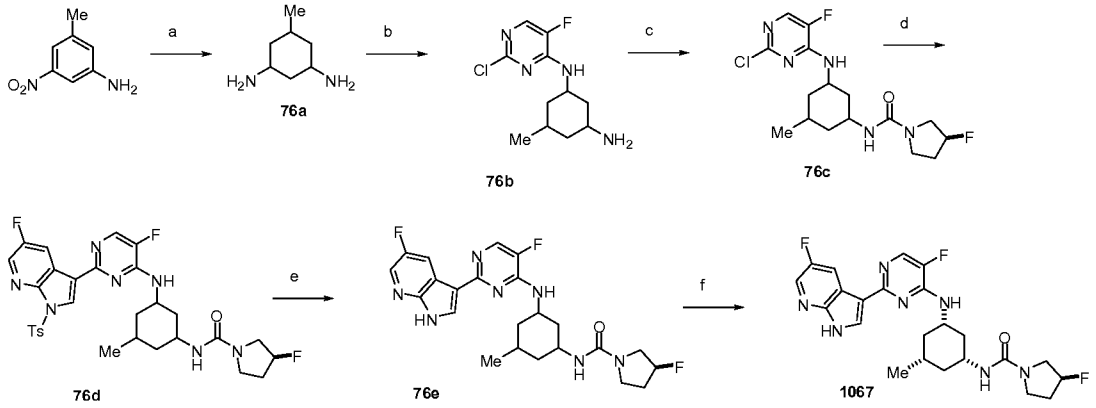
Получение (*R*)-(1*S*,3*R*)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)циклогексил 3-фторпирролидин-1-карбоксилата (75d)

К (2,5-диоксопирролидин-1-ил) [(1*R*,3*S*)-3-[[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбонату, **75c**, (0,125 г, 0,195 ммоль), растворенному в ацетонитриле, добавляли (3*R*)-3-фторпирролидин (0,445 г, 4,991 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Протекание реакции отслеживали с помощью ВЭЖХ до отсутствия исходного продукта. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и использовали в последующей реакции без дополнительной очистки.

Получение (*S*)-(1*S*,3*R*)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)циклогексил 3-фторпирролидин-1-карбоксилата (1151)

К раствору сырого (*R*)-(1*S*,3*R*)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)циклогексил 3-фторпирролидин-1-карбоксилата, **75d**, (0,119 г, 0,019 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли 5 мл 2н LiOH (10 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре 50°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония (2 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ, 10-70% CH_3CN/H_2O; три прогона; гомогенные фракции объединяли и растворитель удаляли в потоке азота и затем удаляли остатки растворителя на роторном испарителе с получением 74 мг желаемого продукта: ЖХМС RT=2,15 мин (M+H) 461,51.

Общая схема 76



(a) Rh/Al_2O_3, H_2O, 100°C, 105 атм H_2, 19 час; (b) 2,4-дихлор-5-фторпиримидин, IPA, MeCN, комнатная температура; (c) CDI, $^{i}Pr_2NEt$, (*S*)-3-фторпирролидин, ТГФ, RT, 2 дня; (d) 5-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин, МеТГФ, K_3PO_4, X-Phos, Pd_2dba_3, H_2O, микроволновое излучение, 120°C, 20 минут; (e) 25% NaOMe в MeOH, RT, 30 мин; (f) SFC разделение

Получение 5-метилциклогексан-1,3-диамина (76a)

3-Метил-5-нитроанилин (10,0 г, 65,7 ммоль) добавляли в воду (146 мл) и обрабатывали 6н HCl (22,5 мл, 135,0 ммоль) и 5%-м родием на алюминии (1,9 г, 0,9 ммоль). Смесь помещали под давлением в 105 атм водорода и нагревали при 100°C в течение 19 часов. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через целит и концентрировали досуха с получением дигидрохлорида 5-метилциклогексан-1,3-диамина (12,9 г, 64,5 ммоль) в виде рацемической смеси. Соль (6,5 г, 32,5 ммоль) растворяли в изопропиловом спирте (100 мл) и ацетонитриле (100 мл) и обрабатывали карбонатом калия (25,2 г, 182,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, фильтровали через целит и концентрировали в вакууме с получением 2,2 г 5-метилциклогексан-1,3-диамина в виде рацемического масла коричневого цвета: ЖХМС RT=0,41 (M+1) 128,9.

Получение N^1-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-5-метилциклогексан-1,3-диамина (76b)

К раствору 5-метилциклогексан-1,3-диамина, **76a**, (2,2 г,

17,2 ммоль) в изопропиловом спирте (40 мл) и ацетонитриле (40 мл) добавляли 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (1,4 г, 8,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали досуха и очищали на силикагеле, элюируя смесью 1-20% метанол/дихлорметан, с получением 0,6 г рацемического N^1-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-5-метилциклогексан-1,3-диамина: ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,85 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,07 (ддд, J=11,9, 7,9, 4,1 Гц, 1H), 3,54 (квд, J=11,3, 4,2 Гц, 1H), 2,82 (тт, J=11,4, 3,7 Гц, 1H), 2,16 (дд, J=15,0, 13,0 Гц, 1H), 1,89 (т, J=13,4 Гц, 2H), 1,50 (дд, J=76,0, 21,9 Гц, 2H), 1,10 (дт, J=17,9, 9,0 Гц, 1H), 0,99 (дд, J=8,5, 5,0 Гц, 3H), 0,81 (ддд, J=23,8, 12,0, 8,2 Гц, 1H); ЖХМС RT=1,24 (M+1) 259,1.

Получение (3*S*)-*N*-(3-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-5-метилциклогексил)-3-фторпирролидин-1-карбоксамида (76c)

К раствору N^1-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-5-метилциклогексан-1,3-диамина, **76b**, (0,14 г, 0,54 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) добавляли карбонилдиимидазол (0,10 г, 0,60 ммоль) и ^{i}Pr$_2$NEt (0,28 мл, 1,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 2 часа при комнатной температуре и обрабатывали гидрохлоридом (*S*)-3-фторпирролидина (0,07 г, 0,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней и затем концентрировали досуха с получением 202 мг (3*S*)-*N*-(3-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-5-метилциклогексил)-3-фторпирролидин-1-карбоксамида, который использовали без очистки: ЖХМС RT=2,46 (M+1) 374,2, (M-1) 372.

Получение (3*S*)-3-фтор-*N*-(3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-метилциклогексил)пирролидин-1-карбоксамида (76d)

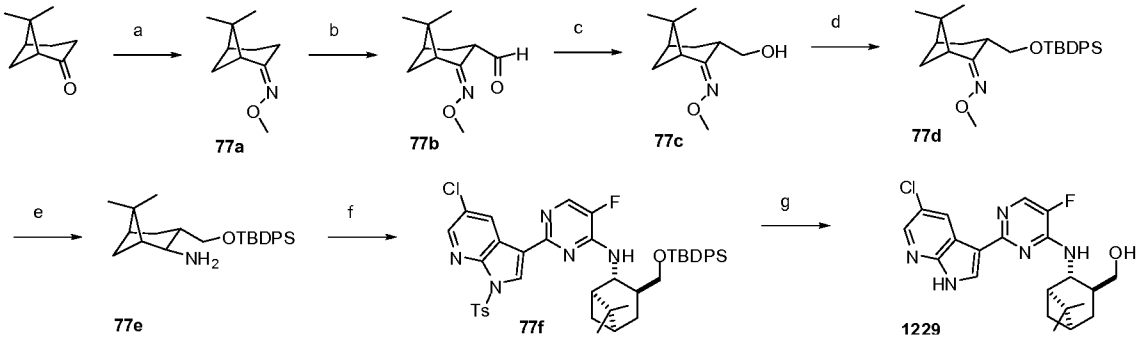
К раствору (3*S*)-*N*-(3-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-5-метилциклогексил)-3-фторпирролидин-1-карбоксамида, **76c**, (0,101 г, 0,270 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (4 мл) добавляли фосфат калия (0,090 г, 0,950 ммоль) в воде (1,2 мл), x-phos (0,027 г, 0,057 ммоль) и Pd_2dba_3 (0,015 г, 0,016 ммоль). Реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при температуре 120°C в течение 20 минут, и органическую фазу фильтровали через слой флоризила и фильтрат концентрировали в

вакууме. Сырой продукт очищали на силикагеле, элюируя EtOAc, с получением 127 мг рацемического (3*S*)-3-фтор-*N*-(3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-метилциклогексил)пирролидин-1-карбоксамида: ЖХМС RT=3,58 (M+1) 628,3, (M-1) 626.

Получение (*S*)-3-фтор-*N*-((1*R*,3*S*,5*R*)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-метилциклогексил)пирролидин-1-карбоксамида (76e)

К раствору (3*S*)-3-фтор-*N*-(3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-метилциклогексил)пирролидин-1-карбоксамида, **76d**, (0,090 г, 0,143 ммоль) в MeOH (2,5 мл) добавляли 25%-й метоксид натрия в метаноле (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl. Метанол удаляли в вакууме и остаток экстрагировали с помощью EtOAc и воды. Органические фракции сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха. Полученный сырой рацемат очищали путем разделения SFC на хиральной колонке. Продукт второго пика концентрировали в вакууме с получением 32 мг энантиомерно чистого (*S*)-3-фтор-*N*-((1*R*,3*S*,5*R*)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-метилциклогексил)пирролидин-1-карбоксамида в виде твердого вещества белого цвета: ЖХМС RT=1,89 (M+1) 474,2, (M-1) 472,4; SFC RT=3,2 мин, 15% MeOH @ 5 мл/мин на ODH (4,6*100), 100 бар, 35C, 220 нм; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,41 (дд, J=9,9, 2,8 Гц, 1H), 8,32-8,18 (м, 2H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,02 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,28 (д, J=53,6 Гц, 1H), 4,35-4,00 (м, 1H), 3,81-3,09 (м, 12H), 2,24-1,77 (м, J=41,2, 26,1, 10,6 Гц, 4H), 1,74-1,51 (м, 1H), 1,51-1,22 (м, 1H), 1,14-0,70 (м, 4H).

Общая схема 77



(a) (*R*)-нопинон, *O*-метилгидроксиламин гидрохлорид, пиридин, EtOH; (b) н-BuLi, ТГФ, -78°C, этилформиат; (c) $NaBH_4$, MeOH; (d) TBDPSCl, имидазол, ДМФ; (e) BH_3-ТГФ, ТГФ, 75°C; (f) 5-хлор-3-(5-фтор-4-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин, $^{i}Pr_2NEt$, 75°C; (g) HCl, диоксан

Получение O-метилоксима (1*R,5S*)-6,6-диметилбицикло[3,1,1]гептан-2-она (77a)

К раствору (1*S*,5*R*)-6,6-диметилнорпинан-2-она (3,09 г, 22,35 ммоль) в этаноле (70 мл) добавляли гидрохлорид *O*-метилгидроксиламина (2,05 г, 24,59 ммоль) и пиридин (1,29 мл, 15,92 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре 80°C в течение 4 часов. Удаляли растворитель при пониженном давлении. Разбавляли остаток 1н HCl и дважды экстрагировали эфиром. Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, сушили ($MgSO_4$), фильтровали, концентрировали в вакууме с получением 3,36 г бесцветного масла (смесь изомеров оксима), которое использовали без дополнительной очистки.

***Получение (1R,3S,5R)*-2-(метоксиимино)-6,6-диметилбицикло[3,1,1]гептан-3-карбальдегида (77b)**

В холодный (-78°C) раствор O-метилоксима (1*R,5S*)-6,6-диметилбицикло[3,1,1]гептан-2-она, **77a**, (1,27 г, 7,59 ммоль) в ТГФ (33 мл) добавляли по каплям раствор н-бутиллития (3,34 мл 2,5 М раствора в гексане, 8,35 ммоль). После перемешивания смеси 20 мин при темперпатуре -78°C добавляли по каплям этилформиат (0,61 мл, 7,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 3 часов и затем

гасили выливанием в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-20% EtOAc/гексаны, градиент) с получением 810 мг масла желтого цвета: ЖХМС RT=3,54 (M+H) 196,28.

Получение O-метилоксима (1*R*,3*S*,5*R*)-3-(гидроксиметил)-6,6-диметилбицикло[3,1,1]гептан-2-она (77c)

К раствору (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(метоксиимино)-6,6-диметилбицикло[3,1,1]гептан-3-карбальдегида, **77b**, (0,70 г, 3,58 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли боргидрид натрия (0,16 г, 4,30 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc/гексаны, градиент) с получением 330 мг желаемого спирта в виде смеси изомеров оксима.

Получение O-метилоксима (1*R*,3*S*,5*R*)-3-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6,6-диметилбицикло[3,1,1]гептан-2-она (77d)

К раствору *O*-метилоксима (1*R*,3*S*,5*R*)-3-(гидроксиметил)-6,6-диметилбицикло[3,1,1]-гептан-2-она, **77c**, (0,32 г, 1,60 ммоль) в ДМФ (6 мл) добавляли *трет*-бутилхлордифенилсилан (0,55 г, 2,00 ммоль) и имидазол (0,22 г, 3,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl и два раза экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы дважды промывали насыщенным солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-15% EtOAc/гексаны градиент) с получением 200 мг одного изомера оксима и 197 мг второго изомера оксима.

Получение (1*R*,3*S*,5*R*)-3-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6,6-диметилбицикло[3,1,1]гептан-2-амина (77e)

К раствору О-метилоксима (1*R*,3*S*,5*R*)-3-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6,6-диметилбицикло[3,1,1]гептан-2-она, **77d**, (0,20 г, 0,46 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли боран-ТГФ (1,38 мл 1М раствора, 1,38 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75°С в течение 18 часов. Смесь разбавляли 1н NaOH (50 мл) и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 178 мг бесцветного масла, которое использовали без дополнительной очистки: ЖХМС RT=2,53 (M+H) 408,54.

Получение *N*-((1*R*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6,6-диметилбицикло[3,1,1]гептан-2-ил)-2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амина (77f)

К раствору (1*R*,3*S*,5*R*)-3-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6,6-диметилбицикло[3,1,1]гептан-2-амина, **77e**, (0,20 г, 0,46 ммоль) и 5-хлор-3-(5-фтор-4-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил)-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридина (0,14 г, 0,30 ммоль) в ДМФ (1,5 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,11 мл, 0,61 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75°С в течение 18 часов. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl и два раза экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы дважды промывали насыщенным солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-5% MeOH/CH_2Cl_2, градиент) с получением 78 мг желаемого продукта.

Получение ((1*R*,2*S*,3*S*,5*R*)-2-((2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-6,6-диметилбицикло[3,1,1]гептан-3-ил)метанола (1229)

К раствору *N*-((1*R*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6,6-диметилбицикло[3,1,1]гептан-2-ил)-2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амина, **77f**, (0,037 г, 0,046 ммоль) в ацетонитриле (1,1 мл) добавляли HCl (0,221 мл 4М раствора в диоксане, 0,883 ммоль). Смесь нагревали при 70°С в течение 18

час, в процессе чего образовывался осадок. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и растирали три раза в CH_3CN с получением 4 мг желаемого продукта в виде твердого вещества белого цвета: ^{1}H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,72-8,64 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,32 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,21 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,71 (д, J=6,3 Гц, 1H), 3,67-3,57 (м, 2H), 2,33-2,26 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,78-1,70 (м, 1H), 1,28-1,25 (м, 7H) и 1,19 (с, 3H) м.д.; ЖХМС RT=3,13 (M+H) 416,42.

Противовирусный анализ гриппа

Противовирусное исследование выполняли, применяя два основанных на клетках метода исследования:

Для стандартного метода исследования цитопатического эффекта (CPE) использовали 384-луночную модификацию титрационного микропланшета, подобно описанному в Noah, et al. (Antiviral Res. 73:50-60, 2006). Вкратце, клетки MDCK инкубировали с исследуемыми соединениями и вирусом гриппа (A/PR/8/34), при низкой множественности инфекции (приблизительно MOI=0,005), в течение 72 часов при 37°C, и определяли жизнеспособность клеток, используя регистрацию ATP (CellTiter Glo, Promega Inc.). Контрольные лунки, содержащие клетки и вирус, показывают некроз клеток, в то время как лунки, содержащие клетки, вирус и активное противовирусное средство, показывают клеточное выживание (клеточная защита). Определяли различные концентрации исследуемых соединений, в четырех экземплярах, например, во всем диапазоне от приблизительно 20 мкМ до 1 нм. Строили кривую “доза-эффект”, используя стандартные методы построения эмпирической кривой по 4 параметрам, и концентрацию исследуемого соединения, дающую 50%-ю клеточную защиту, или клеточное выживание, эквивалентное 50% неинфицированных лунок, выражали в виде показателя IC_{50}.

Второе противовирусное исследование, основанное на клетках, было разработано на зависимости от размножения вирус-специфичных РНК молекул в инфицированных клетках, с уровнями РНК, непосредственно измеряемыми, используя метод разветвленной ДНК-гибридизации (bDNA, метод гибридизации (Wagaman *et al.*, J. Virol Meth, 105:105-114, 2002). В этом исследовании клетки

сначала инфицировали в лунках 96-луночного титрационного микропланшета, вирус оставляли реплицироваться в инфицированных клетках и распространяться в дополнительные клетки, затем клетки лизировали и определяли содержащие РНК вирусы. Это исследование останавливают раньше, чем исследование CPE, обычно через 18-36 часов, в то время как все клетки-мишени все еще жизнеспособны. Вирусную РНК количественно анализируют путем гибридизации лизата из лунок со специфическими олигонуклеотидными зондами, покрывающими поверхность лунок планшета для исследований, с последующим усилением сигнала путем гибридизации с дополнительными зондами, связанными с репортерным ферментом, в соответствии с инструкциями производителя (Quantigene 1.0, Panomics, Inc.). Минус-цепь РНК вируса анализировали, используя зонды, полученные для консенсусного гена гемагглютинации типа A. Контрольные лунки, содержащие клетки и вирусы, использовали для определения 100% уровня вирусной репликации и анализировали кривые доза-эффект для противовирусных исследуемых соединений, используя методы построения эмпирической кривой по 4 параметрам. Концентрацию исследуемого соединения, полученную при уровнях вирусной РНК, составляющей 50% в контрольных лунках, выражали в виде показателя EC_{50}.

Методы исследования вирусных и клеточных культур: клетки Madin-Darby Canine Kidney (CCL-34 American Type Culture Collection) поддерживали в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM) с добавлением 2 мМ L-глутамина, 1000 Ед/мл пенициллина, 1000 мкг/мл стрептомицина, 10 мМ HEPES и 10% бычьего сывороточного альбумина. Для CPE исследования в день перед анализом клетки суспендировали с помощью трипсинизации и при концентрации 10000 клеток на лунку распределяли в лунки 384-луночного планшета в 50 мкл. В день исследования прилипающие клетки промывали тремя вариантами DMEM, содержащими 1 мкг/мл TPCK-обработанного трипсина, без эмбриональной бычьей сыворотки. Исследование начинали добавлением 30 $TCID_{50}$ вируса и исследуемого соединения, в среде, содержащей 1 мкг/мл TPCK-обработанного трипсина, в конечном

объеме, составляющем 50 мкл. Планшеты инкубировали в течение 72 часов при 37°C в увлажненной атмосфере 5% CO_2. Альтернативно, клетки выращивали в DMEM + эмбриональная бычья сыворотка, как указано выше, но в день исследования они были трипсинизированы, промыты 2 раза и суспендированы в клеточной лишенной сыворотки среде EX-Cell MDCK (SAFC Biosciences, Lenexa, KS) и помещали в лунки при концентрации 20000 клеток на лунку. Затем после 5 часов инкубации эти лунки использовали для исследования без потребности промывания.

Вирус гриппа, штамм A/PR/8/34 (адаптированный к тканевой культуре), получали из ATCC (VR-1469). Low-passage virus stocks получали в клетках MDCK, используя стандартные способы (WHO Manual on Animal Influenza Diagnosis and Surveillance, 2002), и выполняли измерения $TCID_{50}$, тестируя последовательные растворения на клетках MDCK в формате CPE исследования с применением 384-луночного планшета, как описано выше, и вычисляя конечные данные, используя метод Карбера.

Средние значения IC_{50} (среднее от всех) для некоторых конкретных соединений сведены в таблицах 1-5:

A: IC_{50} (среднее от всех) <5 мкМ;

B 5 мкМ≤IC_{50} (среднее от всех) ≤20 мкМ;

C IC_{50} (среднее от всех) >10 мкМ;

D IC_{50} (среднее от всех) >20 мкМ;

E IC_{50} (среднее от всех) >3,3 мкМ.

Средние значения IC_{50} (среднее от всех) для некоторых соединений также сведены в таблицах 1-5:

A: EC_{50} (среднее от всех) <5 мкМ;

B 5 мкМ≤EC_{50} (среднее от всех) ≤10 мкМ;

C EC_{50} (среднее от всех) >3,3 мкМ;

D EC_{50} (среднее от всех) >10 мкМ.

Как видно из таблиц 1-5, множество соединений по изобретению показывают положительный эффект в отношении выживаемости клеток, инфицированных A/PR/8/34, и эффект подавления репликации вируса гриппа A/PR/8/34. Типичными значениями IC_{50} и EC_{50} являются следующие: соединение **428** имело значение IC_{50}, равное 0,03 мкМ; соединение **895** имело значение

IC_{50}, равное 0,0008 мкМ, и значение EC_{50}, равное 0,001 мкМ; соединение **833** имело значение IC_{50}, равное 5,6 мкМ, и EC_{50}, равное 3,5 мкМ.

Таблица 1

IC_{50}, EC_{50}, ЯМР и ЖХМС данные для соединений фиг. 3:

Соед. №	IC_{50}	EC_{50}	ЖХМС_ Плюс	ЖХМС_ RT	ЯМР
1		A	411,38	2,69	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18-8,16 (м, 2H), 7,37 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,33 (т, J=4,4 Гц, 0,25H), 6,15 (т, J=4,3 Гц, 0,5H), 5,96 (т, J=4,3 Гц, 0,25H), 4,22 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,13 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,88 (м, 1H), 2,81 (ддд, J=15,5, 4,2, 4,2 Гц, 2H), 2,30-2,20 (м, 2H), 1,98 (м, 1H), 1,72-1,61 (м, 2H) и 1,49-1,36 (м, 1H) м.д.
2			475	3,58	1H ЯМР (CD_3OD): 1,1-1,3 (3H, м), 1,40-1,50 (3H, м), 1,55-2,10 (4H, м), 2,40-2,45 (1H, м), 3,3-3,5 (2H, м), 3,75-4,10 (4H, м), 5,4-5,5 (1H, м), 8,05-8,20 (3H, м), 8,70-8,80 (1H, м)
3			446,14	2,96	1H ЯМР (ДМСО): 1,39 (4H, м), 1,542 (1H, м), 1,74 (2H, м), 2,33 (1H, м), 2,61 (1H, м), 2,88 (1H, м), 4,18 (1H, м), 4,37 (1H, м), 5,21 (1H, м), 6,84 (2H, д), 7,33 (2H, д), 7,60 (2H, м), 8,23 (3H, м), 8,63 (1H, д), 12,33 (1H, с)
4	D		327	1,2	500 МГц, MeOD-d4: 8,83 (дд, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,42 (дд, 1H), 8,32 (д, 1H), 7,65 (д, 2H), 7,42 (дд, 1H), 7,18 (д, 2H), 4,55 (м, 1H), 3,4 (м, 1H), 2,3 (с, 3H), 2,2 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 1,5 (м, 4H)
5			385,3	1,74	
6			401,3	1,68	
7	D		371,1	1,63	
8			421,1	1,82	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 12,98 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,38 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,21 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,65 (д, J=6,7 Гц, 1H), 3,81-3,43 (м, 4H), 2,36 (т, J=1,8 Гц, 1H), 2,19 (д, J=10,1 Гц, 1H), 1,62 (с, 6H), 0,00 (ТМС)

9			403,1	1,69	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 13,01 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,85 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,18 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,29-5,05 (м, 1H), 3,86-3,16 (м, 4H), 1,65 (д, J=10,6 Гц, 2H), 1,60 (с, 6H), 0,00 (ТМС)
10			403,1	1,74	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 12,99 (д, J=6,1 Гц, 1H), 9,39 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,18 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,29-5,05 (м, 1H), 3,87-3,15 (м, 4H), 1,64 (д, J=10,8 Гц, 2H), 1,59 (с, 6H), 0,00 (ТМС)
11	A	A	362,2	1,8	
12	D		376,2	1,9	
13	A		362,2	1,8	
14	B	A			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,80 (с, обмен с D_2O, 1H), 8,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,46 (ушир.д, J=6,4 Гц, обмен с D_2O, 1H), 4,82 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,27 (квинтет, J=6,4 Гц, 1H), 4,14 (квинтет, J=5,6 Гц, 1H), 2,20-2,10 (м, 1H), 1,94-1,77 (м, 1H), 1,77-1,70 (м, 2H), 1,65-1,50 (м, 2H)
15	B	A	461,3	2,68	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) 12,32 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19-8,15 (м, 1H), 7,75 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,89 (с, 1H), 3,69 (с, 1H), 3,53-3,45 (м, 2H), 3,45 (с, 1H), 2,89-2,49 (м, 2H), 1,90-1,68 (м, 3H), 1,28 (м, 2H), 1,28 (с, 9H)
16	D	A	461,3	2,63	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) 12,31 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20-8,15 (м, 2H), 7,74 (д, J=5,9 Гц, 1H), 3,88 (д, J=3,8 Гц, 2H), 3,71 (д, J=11,3 Гц, 1H), 3,53-3,35 (м, 3H), 2,86 (т, J=10,4 Гц, 1H), 1,90 (с, 2H), 1,68 (д, J=9,1 Гц, 1H), 1,41 (с, 2H), 1,28 (с, 9H)
17	B	A	445,3	3,1	
18	B	A	443,3	2,9	
19	D		503,4	2,8	
20	B		460,4	3	
21	A	A	451,3	2,9	

22	A	A	486,3	2,9	
23	A	A	419,3	2,8	
24	D		463,2	2,8	
25	A	A	490,3	2,6	
26	A	A	476,3	2,5	
27	A	A	446,4	2,7	
28	D	A	461,4	3,3	
29	B		418,3	2,4	
30	B	A	457,3	3,1	
31	A	A	411,2	2,22	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,73 (с, обмен с D_2O, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,65 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,37 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,03-7,89 (м, 4H, добавление D_2O изменяет до д, J=7,6 Гц, 1H), 4,03-3,98 (м, 1H), 3,60-3,50 (м, 1H), 2,18-1,95 (м, 2H), 1,77-1,23 (м, 6H)
32	A	A	417,4	2,6	
33	A	A	433,3	3	
34	A		431,4	2,8	
35	D		447,4	3,2	
36	A	A	439,3	2,7	
37	A	A	403,3	2,4	
38	A	A	457,4	3,1	
39	A	A	444,4	2,6	
40	D		481,3	2,5	
41	A	A	429,3	2,7	
42	D		459,3	3,1	
43	D		460,3	2,4	
44	A	A	471,3	2,8	
45	A	A	433,3	2,4	
46	D		446,3	2,5	
47	A	A	480,3	2,4	
48	D		471,3	2,4	
49	A	A	429,3	2,7	
50	D		469,3	2,3	
51	A	A	472,9	1,7	
52	A	A	441,3	1,9	
53	B		475,3	1,8	
54	B		477,3	1,7	
55	A	A	501,3	2,5	
56	A	A	479,3	2,9	
57	A	A	443,3	2,8	
58	A		483,3	2,9	
59	A	A	429,3	2,7	
60	A	A	527	3,2	
61	A	A	465,3	2,8	

62	A	A	531,3	3,1	
63	D		539,3	3,2	
64	B	A	519,3	3,1	
65	A	A	519,2	3,1	
66	A	A	515,3	3,2	
67	A	A	579,2	3,3	
68	B	A	481,4	3,2	
69	A	A	511,3	3,2	
70	A	A	515,3	3,3	
71	B		495,3	3,4	
72	B		549,3	3,5	
73	B		499,3	3,3	
74	A	A	445,2	3,1	
75	A	A	498,3	3	
76	A	A	510,3	2,9	
77	B		522,3	2,8	
78	A	A	494,3	3	
79	B		548,3	3,3	
80	A	A	503,3	1,9	
81	A	A	529,3	2	
82	D		511,3	1,6	
83	D		473,4	1,6	
84	A	A	499,4	2	
85	B	A	501,3	2,1	
86	A	A	501,3	2,1	
87	A	A	501,3	2,1	
88	A	A	561,3	2	
89	A	A	507,2	2,1	
90	A	A	519,2	2,1	
91	A	A	505,3	1,8	
92	A	A	437,2	2,7	
93	A	A	451,2	2,9	
94	A	A	495,3	2,9	
95	A	A	471,3	3,2	
96	B		535,2	2,9	
97	A	A	471,2	2,9	
98	A	A	497,3	2,9	
99	A	A	457,3	3,1	
100	A	A	471,3	3,1	
101	A	A	467,2	2,5	
102	A	A	455,3	2,7	
103	A		509,3	2,8	
104	A	A	485,3	2,8	
105	A	A	445,3	3	
106	A	A	509,3	3	
107	A	A	521,3	3,2	

108	A	A	501,3	2,8	
109	A	A	525,3	2,7	
110	A	A	461,3	2,5	
111	A	A	403,2	2,4	
112	A	A	494,3	3	
113	A	A	495,3	2,8	
114	D		442,5	1,6	
115	D		377,2	1,286	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,99 (м, обмен с D_2O, 1H), 9,01 (м, обмен с D_2O, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,32 (перекрыто с, 1H), 8,29 (перекрыто ушир.с, обмен с D_2O, 1H), 7,50-7,20 (м, обмен с D_2O, 1H), 4,47-4,40 (м, 1H), 3,53-3,45 (м, 1H), 2,19 (ушир.д, J=10,0 Гц, 1H), 2,08 (ушир.д, J=10,4 Гц, 1H), 1,84 (ушир.д, J=10,4 Гц, 2H), 1,60-1,29 (м, 4H)
116	D		357,2	3,267	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,70 (ушир.бугор, обмен с D_2O, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,20-8,06 (перекрытый бугор, обмен с D_2O, 1H, + как для примесей), 7,47 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,35-7,0 (перекрытый м, обмен с D_2O, 2H), 7,10 (перекрытый д, J=8,0 Гц, 1H), 4,39-4,35 (м, 1H), 3,16-3,10 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,18-1,35 (м, 8H)
117	A	A	486,3	2,8	
118	B		504,2	2,6	
119	A	A	445,4	3,1	
120	A	A	552,4	3,2	
121	D		446,4	2,2	
122	A	A	443,3	2,9	
123	B	A	461,5	3,4	
124	A	A	439,3	3,1	
125	A	A	490,4	2,6	
126	A	A	451,3	2,9	
127	A	A	457,3	3,1	
128	A	A	460,4	3	
129	A	A	486,4	2,9	
130	A		500,6	2	
131	A	A	462,7	1,6	
132	D		449,7	2,2	
133	D		405,3	2,3	
134	B		457,3	3,1	
135	D		433,4	2,5	
136	D		469,3	3,2	

137	D		465,4	3,1	
138	D		459,3	2,8	
139	D		465,3	3,2	
140	D		459,3	2,9	
141	D		433,5	1,4	
142	A	A	541,5	2,8	
143	A	A	479,4	2,9	
144	D	A	533,3	3	
145	A	A	507,3	2,9	
146	A	A	533,3	3	
147	A	A	533,3	3,2	
148	A	A	509,3	3	
149	A	A	509,4	3	
150	B		557,3	3,2	
151	A	A	501,4	2,9	
152	A	A	501,2	2,9	
153	A	A	495,3	2,8	
154	B	A	525,4	2,8	
155	A	A	479,4	2,9	
156	A	A	499,4	3	
157	A	A	493,1	2	
158	A		510	2	
159	B	A	418,3	2,3	
160	D	A	451,4	2,1	
161	D	A	463,4	2,8	
162	D	A	480,3	2,8	
163	B	A	467,4	3,1	
164	D	A	443,5	3	
165	D		472,5	2,8	
166	B	A	419,5	2,9	
167	D	B	444,4	2,7	
168	B	A	432,3	2,6	
169	D	B	490,5	2,7	
170	D	A	446,4	2,7	
171	D	B	433,3	3	
172	D		495,5	3,2	
173	A	A	403,3	2,5	
174	D		495,6	2,8	
175	A	A	418,5	2,4	
176	D	A	467,3	2,3	
177	A	A	444,4	2,7	
178	A	A	446,4	2,8	
179	A	A	403,4	2,5	
180	A	A	451,3	2,9	
181	B	A	443,4	3	
182	A	A	432,3	2,6	

183	B	A	433,3	3	
184	D		495,5	2,7	
185	A	A	463,4	2,8	
186	A	A	472,4	2,8	
187	A	A	480,3	2,8	ЯМР 1H ($CDCl_3$): 8,7 (с, 1H), 8,6 (с, 1H), 8,3 (с, 1H), 8,1 (с, 1H), 4,7 (м, 1H), 4,2 (м, 1H), 1,3-3,7 (м, 15H)
188	A	A	419,4	2,9	
189	A	A	490,5	2,7	
190	B		495,4	3,1	
191	A	A	446,3	2,7	
192	A	A	460,4	2,9	
193	B	A	474,4	3,1	
194	A	A	431,2	2,9	
195	B		513,2	2,5	
196	A	A	432,1	2,6	
197	A	A	446,2	2,7	
198	A	A	453,1	2,9	
199	A	A	439,1	2,8	
200	A	A	453,1	2,9	
201	D	A	481,1	2,6	
202	A	A	478,2	2,7	
203	A	A	458,2	2,8	
204	A	A	462,2	2,5	
205	A	A	476,2	2,6	
206	A		327,2	1,85	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,14 (с, 1H), 8,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,29-8,22 (м, 3H), 7,81 (с, 2H), 7,28-7,19 (м, 2H), 4,55 (с, 1H), 3,74 (с, 1H) и 1,92-1,49 (м, 8H) м.д.
207	A	A	328,2	2,22	
208	A	A	417,2	1,9	
209	A	A	483,1	2	
210	D	B	533,1	2,2	
211	B		369,3	2,27	
212	A		383,3	2,42	
213	D		417,3	2,45	
214	D		447,3	2,35	
215	D		384,3	2,27	
216	D		355,3	2,08	
217	B		355,3	1,93	
218	A	A	369,4	2,08	
219	D		383,3	2,23	
220	A		384,3	2,12	
221	B		417,3	2,34	
222	D		447,3	2,25	

223	B		369,3	2,12	
224	B		383,3	2,27	
225	B		397,4	2,38	
226	A		431,3	2,49	
227	B		461,3	2,49	
228	B		398,3	2,31	
229	D		370,3	2,05	
230	D		384,3	2,23	
231	D		398,3	2,35	
232	B		432,3	2,6	
233	B	A	370,3	1,9	
234	B		384,3	2,04	
235	B		398,3	2,2	
236	B		432,4	2,38	
237	B		384,3	2,05	
238	B		398,3	2,19	
239	D		369,3	2,27	
240	D		383,3	2,43	
241	B		417,3	2,48	
242	D		447,3	2,45	
243	D		384,4	2,26	
244	D		355,3	1,97	
245	B		369,3	2,08	
246	D		383,3	2,19	
247	D		384,3	2,15	
248	D		370,3	2,05	
249	D		384,3	2,23	
250	D		396,5	2,36	
251	B		432,3	2,64	
252	D		370,4	1,89	
253	D		382,4	1,99	
254	D		398,3	2,12	
255	B		432,4	2,37	
256	B		369,3	2,2	
257	B		383,3	2,31	
258	B		397,3	2,46	
259	B		431,3	2,42	
260	D		461,3	2,36	
261	B		398,3	2,35	
262	D		412,4	2,27	
263	B		446,3	2,6	
264	B		384,3	2,12	
265	D		398,4	2,23	
266	B		412,3	2,38	
267	B		446,4	2,6	
268	B		369,3	2,08	

269	B		383,3	2,27	
270	B		397,3	2,42	
271	B		431,4	2,49	
272	D		461,3	2,46	
273	B		398,3	2,31	
274	B		384,3	2,05	
275	B		398,4	2,2	
276	D		412,4	2,31	
277	A	A	328,2	1,56	
278	D		465,1	2,4	
279	A	A	443,2	2,1	
280	A	A	471,2	2,1	
281	A	A	455,2	2,1	
282	A	A	486,1	2	
283	B		578,2	2,4	
284	A	A	458,2	2	
285	D		498,2	1,6	
286	D		516,2	1,7	
287	D		488,2	1,9	
288	B		488,2	1,9	
289	D		501,2	1,6	
290	B		529,2	1,8	
291	D		488,2	1,9	
292	D		481,2	1,6	
293	A	A	493,2	3,1	
294	D		485,2	3,3	
295	A	A	431,2	2,9	
296	B				(400 МГц, $CDCl_3$): 8,85 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,80 (ушир.с, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,07 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,19 (ушир.бугор, 1H), 5,16 (квинтет, J=7,6 Гц, 1H), 3,78-3,50 (серия м, 4H), 2,16-1,91 (серия м, 4H), 1,58 (д, J=7,6 Гц, 3H)
297	B				(400 МГц, $CDCl_3$): 8,95 (ушир.бугор, обмен с D_2O, 1H), 8,83 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,4 Гц, добавление D_2O изменяет до с, 1H), 8,07 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,40 (ушир.д, J=5,6 Гц, 1H), 5,16 (квинтет, J=6,8 Гц, добавление D_2O изменяет до кв, J=6,8 Гц, 1H), 3,07-3,50 (серия м, 4H), 1,70-1,60 (серия м, 6H), 1,55 (д, J=6,4 Гц, 3H)

298	D				(400 МГц, $CDCl_3$): (400 МГц, $CDCl_3$): 9,15 (ушир.бугор, обмен с D_2O, 1H), 8,83 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,30 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,07 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,29 (д, J=6,4 Гц, обмен с D_2O, 1H), 5,30 (квинтет, J=6,8 Гц, добавление D_2O изменяет до кв, J=6,8 Гц, 1H), 3,90-3,80 (м, 4H), 2,60-2,40 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 1,57 (д, J=7,2 Гц, 3H)
299	D				(400 МГц, $CDCl_3$): 9,15 (ушир.бугор, обмен с D_2O, 1H), 8,83 (ушир.с, 1H), 8,30 (ушир.с, 1H), 8,11-8,07 (м, 2H), 6,99 (ушир.с, обмен с D_2O, 1H), 5,40-5,30 (м, 1H), 3,90-3,40 (м, 8H), 2,14 (с, 3H), 1,57 (д, перекрытый влагой, J=7,2 Гц, 3H)
300	B				(400 МГц, $CDCl_3$): 9,10 (ушир.бугор, обмен с D_2O, 1H), 8,83 (ушир.с, 1H), 8,30 (ушир.с, 1H), 8,11 (ушир.с, 1H), 8,09 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,24 (ушир.д, J=5,2 Гц, обмен с D_2O, 1H), 5,30 (квинтет, J=7,2 Гц, добавление D_2O изменяет до кв, J=6,8 Гц, 1H), 3,90-3,80 (м, 8H), 1,54 (перекрытый д, J=7,2 Гц, 3H)
301	B		460,4	1,712	(400 МГц, ДМСО-d6, 7): 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,19 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,16 (ушир.с, 1H), 5,25-5,15 (м, 1H), 3,82-3,25 (м, 8H), 1,93 (ушир.с, 3H), 1,80-170 (м, 2H), 1,43 (д, J=6,8 Гц, 3H)
302	B				(400 МГц, ДМСО-d6): 8,56 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,31 (ушир.с, 1H), 8,13 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J=2,8 Гц, 1H), 5,17 (дкв, J=7,6, 6,8 Гц, 1H), 3,77-3,70 (м, 1H), 3,67-3,49 (м, 3H), 2,10-2,01 (м, 2H), 1,95-1,90 (м, 2H), 1,57 (д, J=6,8 Гц, 3H)
303	D				(400 МГц, ДМСО-d6): 9,375 (ушир.бугор, обмен с D_2O, 1H), 8,84 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,13 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,07 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,36 (ушир.д, J=6,8 Гц, 1H), 5,33 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 3,71-3,61 (м, 4H), 1,71-1,61 (м, 6H), 1,56 (д, J=6,4 Гц, 3H)

304	D				(400 МГц, ДМСО-d6): 9,09 (с, обмен с D_2O, 1H), 8,83 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,31 (ушир.с, 1H), 8,12 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,08 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,28 (д, J=6,8 Гц, обмен с D_2O, 1H), 5,31 (дкв J=7,2, 6,8 Гц, 1H), 3,80-3,70 (м, 4H), 2,55-2,40 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 1,56 (д, J=7,2 Гц, 3H)
305	A	A	460,3	2,58	
306	A	A	453,2	2,5	
307	D		462,3	2,418	(400 МГц, $CDCl_3$): 8,90 (ушир.с, обмен с D_2O, 1H), 8,80 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,08 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,20 (ушир.с, обмен с D_2O, 1H), 5,40-5,35 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,90-3,40 (серия м, 8H), 1,58 (д, J=7,6 Гц, 3H)
308	D				(400 МГц, $CDCl_3$): 9,11 (с, обмен с D_2O, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,10-8,08 (м, 2H), 6,17 (ушир.с, обмен с D_2O, 1H), 5,40-5,35 (м, 1H), 3,90-3,40 (серия м, 8H), 2,14 (с, 3H), 1,59 (перекрытый д, J=6,4 Гц, 3H)
309	B				(400 МГц, ДМСО-d6): 12,07 (с, обмен с D_2O, 1H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,17 (перекрыто ушир.с, 1H), 7,16 (ушир.с, 1H), 5,20-5,05 (м, 1H), 3,90-3,40 (серия м, 8H), 2,56 (перекрытый сигнал с с ДМСО-d6, 3H), 1,43 (ушир.с, 3H), 1,40-1,20 (м, 2H)
310	D				(400 МГц, $CDCl_3$): 9,28 (с, обмен с D_2O, 1H), 8,81 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=3,3 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,22 (ушир.д, J=6,4 Гц, 1H), 5,32 (квинтет, 6,4 Гц, добавление D_2O изменяет до кв, J=6,4 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,68-3,49 (серия м, 8H), 1,57 (д, J=6,4 Гц, 3H)
311	D				(400 МГц, $CDCl_3$): 9,04 (с, обмен с D_2O, 1H), 8,81 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,29 (ушир.д, J=2,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,09 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,23 (ушир.д, J=6,8 Гц, 1H), 5,31 (квинтет, J=6,8 Гц, добавление D_2O изменяет до кв, J=6,8 Гц, 1H), 3,68-3,49 (серия м, 8H), 1,57 (д, J=6,8 Гц, 3H)

312	A	A			(400 МГц, $CDCl_3$): 9,72 (с, обмен с D_2O, 1H), 8,83 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,13 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,08 (д, J=4,4 Гц, 1H), 6,07 (д, J=7,6 Гц, обмен с D_2O, 1H), 4,95 (квинтет, J=7,2 Гц, 1H), 4,68 (кв, J=7,6 Гц, 1H), 4,36 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,18-4,07 (м, 2H), 2,40-2,30 (м, 2H), 1,54 (д, J=7,2 Гц, 3H)
313	B	A			(400 МГц, ДМСО-d6, 80°C): 12,07 (с, обмен с D_2O, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,17 (ушир.с, 1H), 7,14 (ушир.с, обмен с D_2O, 1H), 5,20-5,10 (м, 1H), 3,70-3,50 (м, 8H), 1,54 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,95-1,80 (м, 2H)
314	B	B			(400 МГц, $CDCl_3$): 9,80 (с, обмен с D_2O, 1H), 8,83 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,30 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,13 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,08 (д, J=4,4 Гц, 1H), 6,08 (д, J=6,4 Гц, обмен с D_2O, 1H), 4,95 (квинтет, J=7,2 Гц, 1H), 4,68 (кв, J=7,6 Гц, 1H), 4,36 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,18-4,07 (м, 2H), 2,40-2,30 (м, 2H), 1,55 (д, J=7,2 Гц, 3H)
315	B	D			(400 МГц, ДМСО-d6, 80°C): 12,08 (с, обмен с D_2O, 1H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,16 (ушир.с, 1H), 7,14 (ушир.д, J=7,2 Гц, обмен с D_2O, 1H), 5,20-5,10 (м, 1H), 3,70-3,50 (м, 8H), 1,46 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,95-1,80 (м, 2H)
316	B	A	453,3	2,48	
317	B	A	415,1	2,7	
318	D	A	431,1	2,9	
319	D	A	429,1	2,8	
320	B	B	433,1	2,5	
321	B	A	439,1	2,7	
322	D	A	453,1	2,9	
323	D	A	446,2	2,7	
324	B	A	432,2	2,6	
325	B	A	429,2	2,7	
326	B	A	445,2	3	
327	A	A	447,2	1,8	
328	D		467,1	2,2	
329	D		481,2	2,3	

330	A	A	501,1	2,2	
331	A	A	465,1	2,2	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,83 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,22 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,01 (д, J=3,9 Гц, 1H), 4,44 (м, 1H), 4,06 (дд, J=9,2, 13,8 Гц, 1H), 3,77 (дд, J=6,3, 13,8 Гц, 1H), 3,71 (м, 1H), 2,47 (м, 1H), 1,87-1,66 (м, 6H) и 1,00-0,92 (м, 4H) м.д.
332	A	A	431,2	2	
333	B		417,4	2,7	
334	B		431,4	2,85	
335	D		457,3	3,14	
336	D		465,4	3,03	
337	B	A	439,3	2,66	
338	D		467,3	2,93	
339	B		446,3	2,85	
340	A	A	403,3	2,6	
341	D		383,4	2,3	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,47 (с, 1H), 8,65 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,49-8,23 (м, 3H), 7,61 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=4,7, 8,0 Гц, 1H), 4,39 (д, J=19,5 Гц, 2H), 2,10 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 1,79-1,64 (м, 6H), 1,48 (д, J=6,4 Гц, 2H) и 0,91 (т, J=7,6 Гц, 3H) м.д.
342	D		397,4	2,48	
343	D		423,4	2,71	
344	D		431,4	2,67	
345	D		405,3	2,3	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,47 (с, 1H), 8,64 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,45-8,34 (м, 3H), 7,29 (дд, J=4,8, 7,8 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,47-4,25 (м, 1H), 4,05-3,89 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 1,95-1,62 (м, 6H) и 1,49-1,24 (м, 2H) м.д.
346	D		433,3	2,56	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,41 (с, 1H), 8,65 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,38-8,33 (м, 3H), 7,28 (дд, J=4,7, 7,9 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,36 (с, 1H), 3,88 (с, 1H), 2,83 (т, J=7,7 Гц, 2H), 1,85-1,70 (м, 6H), 1,59 (кв, J=7,8 Гц, 2H), 1,47-1,24 (м, 2H) и 0,82 (т, J=7,4 Гц, 3H) м.д.

347	D		412,4	2,41	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,47 (с, 1H), 8,64 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,45-8,34 (м, 3H), 7,29 (дд, J=4,8, 7,8 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,47-4,25 (м, 1H), 4,05-3,89 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 1,95-1,62 (м, 6H) и 1,49-1,24 (м, 2H) м.д.
348	D		369,4	2,19	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,53 (с, 1H), 8,66 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,39-8,36 (м, 2H), 7,91 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=4,7, 7,9 Гц, 1H), 4,08-3,94 (м, 1H), 3,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 2,13 (д, J=24,3 Гц, 1H), 1,95 (д, J=10,2 Гц, 1H), 1,81-1,73 (м, 2H), 1,73 (с, 3H) и 1,43-1,14 (м, 4H) м.д.
349	D		417,3	2,74	
350	B		417,3	2,74	
351	D		457,3	3,11	
352	D		465,3	3,03	
353	D		439,4	2,74	
354	D		467,3	3,04	
355	D		446,3	2,81	
356	D		383,4	2,33	
357	D				(400 МГц, $CDCl_3$, 75°C): 12,07 (ушир.с обмен с D_2O, 1H), 8,69 (с, J=2,4 Гц, 1H), 8,25 (с, J=4,0 Гц, 1H), 8,19 (с, J=4,0 Гц, 1H), 8,15 (ушир.с, 1H), 7,15 (ушир.с, обмен с D_2O, 1H), 5,20-5,10 (кв, 1H), 3,62-3,55 (м, 8H), 3,03 (с, 3H), 1,76 (д, J=2,4 Гц, 2H), 1,43-1,41 (д, J=8,0 Гц, 3H)
358	D		397,4	2,45	
359	D		423,4	2,67	
360	D		431,4	2,63	
361	D		405,3	2,37	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,54 (с, 1H), 8,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,43-8,36 (м, 3H), 7,32 (дд, J=4,7, 7,9 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,16 (д, J=9,3 Гц, 1H), 3,35 (д, J=9,8 Гц, 1H), 2,91 (д, J=8,9 Гц, 3H), 2,12-2,02 (м, 2H), 1,79-1,73 (м, 2H) и 1,64-1,15 (м, 4H) м.д.

362	D		433,3	2,63	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,43 (с, 1H), 8,68 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,38-8,33 (м, 3H), 7,29 (дд, J=4,7, 7,8 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,14 (д, J=6,9 Гц, 1H), 3,33-3,26 (м, 1H), 3,07-2,89 (м, 2H), 2,07 (д, J=12,6 Гц, 2H), 1,76 (д, J=7,9 Гц, 2H), 1,61-1,33 (м, 6H) и 0,90 (т, J=7,4 Гц, 3H) м.д.
363	D		431,3	2,88	
364	D		457,3	3,11	
365	D		465,3	3,03	
366	A	A	439,2	2,74	
367	B		467,3	2,99	
368	D		446,3	2,81	
369	D		431,3	2,85	
370	D		412,4	2,41	
371	D		412,2	1,78	
372	B	B	424,2	1,87	
373	B	D	398,2	1,69	
374	D		384,2	1,61	
375	B	B	412,2	1,8	
376	B		327,14	1,46	
377	D		313,33	1,38	
378	D				(300 МГц, ДМСО-d6): 12,35 (ушир.с, обмен с D_2O, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,17 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,80 (ушир.с, обмен с D_2O, 1H), 7,10 (с, обмен с D_2O, 1H), 2,27-2,11 (м, 2H), 1,96 (м, 2H), 1,55 (м, 2H), 1,40-1,18 (м, 3H)
379	B	A	361,3	2,3	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,72 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,11-8,07 (м, 2H), 4,94 (т, J=9,3 Гц, 1H), 3,64-3,51 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,68-2,54 (м, 1H) и 2,37-2,23 (м, 1H) м.д.
380	B		347,3	2,27	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,07 (д, J=3,9 Гц, 1H), 4,91 (дд, J=8,7, 10,6 Гц, 1H), 3,61-3,46 (м, 2H), 2,68-2,58 (м, 2H) и 2,48-2,31 (м, 1H) м.д.
381	A	A	439,3	2,72	
382	A	A	453,3	2,86	
383	A	A	507,3	3,01	
384	A		439,3	2,72	

385	A		453,3	2,82	
386	A		465,3	2,9	
387	B		507,2	2,49	
388	D		453,4	1,84	
389	A	A	425,3	1,8	
390	A	A	467,3	2,1	
391	A	A	451,3	1,9	
392	A	A	493,5	2,3	
393	A	A	439,3	1,8	
394	A	A	453,3	1,9	
395	A	A	429,3	1,9	
396	A	A	433,3	1,7	
397	A	A	375,36	2,21	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 8,65 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20-8,19 (м, 2H), 7,63 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,78-4,74 (м, 1H), 3,41 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,17 (MeOH), 2,89 (с, 3H), 2,50 (ДМСО), 2,18-2,15 (м, 1H) и 1,99 (д, J=7,4 Гц, 2H) м.д.
398	A	A	411	1,7	
399	A		425	1,8	
400	B		439	1,9	
401	B		437	1,9	
402	B		453	2,1	
403	B		465	2,1	
404	D		439	2	
405	B		411	1,7	
406	D		453	2,1	
407	D		425	1,8	
408	D		439	1,9	
409	B		437	1,9	
410	B		439	2	
411	A	A	361,4	1,94	
412	A	A	376,4	3,53	
413	D		361,3	2,41	
414	A	A	361,3	2,46	
415	D		387	1,5	
416	A	A	361,3	1,56	
417	A	A	375,3	1,68	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,33 (с, 1H), 8,74 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (т, J=3,7 Гц, 2H), 8,02-7,98 (м, 1H), 7,21 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,86 (дд, J=6,3, 10,5 Гц, 1H), 3,51-3,41 (м, 1H), 3,25-3,16 (м, 1H), 2,13-1,85 (м, 4H), 1,66-1,52 (м, 1H) и 1,40-1,20 (м, 1H) м.д.

418	A		421,37	1,79	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,11 (д, J=9,6 Гц, 1H), 13,05 (с, H), 9,30 (с, 1H), 8,72 (д, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 6,83 (с, H), 6,72 (д, 1H), 4,30 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 3,46 (м, 1H), 3,10-3,01 (м, 4H), 2,12 (м, 1H), 1,92 (м, 1H), 1,68-1,61 (м, 2H), 1,20 (т, 3H) и -0,00 (ТМС) м.д.
419	A	A	449,39	2,08	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,08 (с, 1H), 8,70 (д, 1H), 8,60 (д, 2H), 8,48 (с, 1H), 8,18-8,12 (м, 1H), 6,64 (д, 1H), 5,91 (с, H), 4,30 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 3,46 (м, 1H), 3,10-3,01 (м, 4H), 2,08 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 1,61 (дд, 4H), 1,47 (м, 2H), 0,86 (т, 3H) и -0,00 (ТМС)
420	D		461	2,83	
421	B		447	1,8	
422	D		433	1,8	
423	D		425	2	
424	D		447	1,8	
425	A	A	419,21	2,13	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,02 (с, 1H), 9,10 (с, 2H), 8,67 (с, 1H), 8,44-8,40 (м, 2H), 7,26 (д, J=6,5 Гц, 1H), 4,19 (с, 1H), 3,66 (д, J=9,8 Гц, 1H), 3,48 (с, 3H), 2,13 (с, 1H), 2,02 (д, J=9,2 Гц, 1H), 1,78 (д, J=9,6 Гц, 2H) и 1,47-1,34 (м, 4H) м.д.
426	A	A	419,5	2,53	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,56 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,35 (дд, J=2,4, 6,8 Гц, 2H), 8,28 (д, J=4,2 Гц, 1H), 5,99 (д, J=7,0 Гц, 1H), 5,80-5,63 (м, 1H), 3,91-3,87 (м, 1H), 3,66-3,45 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,30 (д, J=13,0 Гц, 1H), 2,04 (д, J=46,9 Гц, 1H), 1,78 (д, J=8,5 Гц, 2H) и 1,56-1,23 (м, 4H) м.д.
427	D		432,4	2,69	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,59 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,35 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 6,19 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,04-3,97 (м, 1H), 3,78-3,69 (м, 1H), 2,68 (с, 6H), 2,31 (д, J=11,6 Гц, 1H), 1,95 (д, J=9,8 Гц, 1H), 1,79 (д, J=10,4 Гц, 2H) и 1,60-1,32 (м, 4H) м.д.

428	A	A	439,4	2,71	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,54 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,38-8,29 (м, 3H), 7,82 (с, 1H), 7,21 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,52 (ушир.с, 1H), 4,12-4,05 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,09 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,78 (ушир.с, 2H) и 1,49-1,39 (м, 4H) м.д.
429	B		403,4	2,57	
430	A		418,5	2,57	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,61 (с, 1H), 8,68 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,39-8,31 (м, 4H), 6,12 (д, J=6,7 Гц, 1H), 5,91-5,83 (м, 1H), 4,29-4,13 (м, 1H), 4,02-3,91 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 1,93 (д, J=12,8 Гц, 1H) и 1,74-1,53 (м, 7H) м.д.
431	A		432,4	2,77	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,54 (с, 1H), 8,68 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,33-8,29 (м, 3H), 7,96 (с, 1H), 5,72 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,36 (с, 1H), 4,10 (с, 1H), 2,76 (с, 6H), 1,96-1,87 (м, 2H), 1,74-1,63 (м, 4H) и 1,55-1,45 (м, 2H) м.д.
432	D		419,4	2,85	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,54 (с, 1H), 8,67 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,35-8,29 (м, 3H), 7,62 (с, 1H), 7,05 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,50-4,40 (м, 1H), 4,20-4,10 (м, 1H), 3,46 (с, 3H), 1,87 (д, J=10,9 Гц, 2H), 1,71-1,65 (м, 4H) и 1,43 (д, J=7,4 Гц, 2H) м.д.
433	A	A	403,4	2,41	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,03 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,67 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,48 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,43 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,97 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,15-4,07 (м, 1H), 3,93-3,87 (м, 1H), 2,20-2,15 (м, 1H), 1,99-1,92 (м, 1H), 1,85-1,79 (м, 2H), 1,74 (с, 3H) и 1,52-1,36 (м, 4H) м.д.
434	A	A	389,4	1,6	
435	A	A	403,4	1,8	
436	A		417,4	1,9	
437	D		431,4	2	
438	A	A	418,4	1,7	
439	A	A	432,4	1,8	
440	A	A	405,4	1,8	
441	B		419,4	1,9	
442	B		433,4	2,1	
443	A	A	461,3	1,8	
444	A	A	445,4	1,7	
445	A		429,4	1,9	

446	D		448,4	1,7	
447	D		449,3	2	
448	D		469,3	1,9	
449	B		419,4	1,7	
450	B		431,4	1,7	
451	B		415,4	1,8	
452	A	A	403,14	1,261975	
453	A	A	419	1,178428	
454	A	A	439,11	1,548667	
455	A	A	418,16	1,690093	
456	A	A	432,17	1,518183	
457	A	A	403,22	1,57	
458	A	A	418,16	0,76	
459	A	A	432,17	1,46	
460	A	A	389,14	2,01	
461	A	A	389,14	2,05	
462	B	A	403,15	2,24	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,35 (с, 1H), 8,68 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,21 (м, 2H), 7,28 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,98 (дд, J=6,9, 10,7 Гц, 1H), 3,88-3,79 (м, 1H), 3,84 (дд, J=11,4, 15,5 Гц, 1H), 3,49-3,17 (м, 5H), 2,08 (д, J=13,1 Гц, 1H), 1,95-1,88 (м, 3H), 1,65-1,58 (м, 1H), 1,42 (м, 1H) и 1,04 (т, J=7,0 Гц, 3H) м.д.
463	D	A	475,2	2,26	ДМСО d-6: 13,21 (с, 1H), 9,29 (д, 1H), 8,76 (д, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 4,29 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,46 (м, 1H), 3,07-2,98 (м, 3H), 2,27-1,45 (м, 12H), 1,28-1,24 (м, 2H), -0,00 (с, H) м.д.
464	A	A	435,14	2,03	ДМСО d-6: 13,21 (с, 1H), 9,29 (д, 1H), 8,76 (д, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 4,29 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,46 (м, 1H), 3,07-2,98 (м, 3H), 2,2-2,1 (м, 1H), 1,85-2,0 (м, 1H), 1,72-1,57 (м, 4H), 0,95 (т, 3H)

465	B		435,14	2	ДМСО d-6: 13,21 (с, 1H), 9,29 (д, 1H), 8,76 (д, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 4,25 (м, 1H), 3,79 (м, 1H), 3,53 (м, 1H), 3,37 (м, 1H), 3,17 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,66-1,60 (м, 1H), 1,21 (д, 6H)
466	B		407,12	1,85	ДМСО d-6: 13,21 (с, 1H), 9,29 (д, 1H), 8,76 (д, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 4,4 (м, 1H), 3,75 (д, 1H), 3,4 (м, 1H), 3,1 (м, 1H), 2,9 (с, H), 2,10-1,9 (м, 2H), 1,8-1,65 (м, 2H)
467	D		431,4	1,6	
468	B		391,3	1,6	
469	D		465,3	2,3	
470	D		479,3	2,3	
471	A		375,3	1,6	
472	B		405,3	1,6	
473	B		431,3	1,6	
474	D		446,3	1,4	
475	D		461,3	2,6	
476	B		391,3	2,6	
477	D		419,4	2	
478	B		431,3	1,6	
479	D		479,3	2,3	
480	A		375,3	1,6	
481	B		405,3	2,2	
482	A		431,3	1,6	
483	D		446,3	1,4	
484	B		461,3	2,6	
485	B		371,46	1,89	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,09 (с, H), 9,3 (с, 1H), 8,74 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,18-8,14 (м, 1H), 6,66-6,58 (м, 1H), 4,5 (д, 1H), 4,43-4,05 (м, 1H), 4,29 (с, H), 3,88 (д, 2H), 3,34-3,08 (м, 2H), 2,13 (с, 1H), 2,07 (с, 1H), 1,91-1,56 (м, 3H), 0,00 (ТМС)
486	B		401,48	1,87	
487	B		443,9	1,97	
488	D		415,5	1,9	
489	A		413,51	2,12	

490	A	A	385,43	1,7	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,12 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 8,73 (д, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 6,63 (д, 1H), 4,29 (д, 1H), 4,04 (д, 1H), 3,80-3,32 (м, 3H), 3,10-3,02 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,99 (м, 2H), 1,8-1,6 (м, 2H), 1,55-1,24 (м, 2H) и -0,00 (ТМС) м.д.
491	A		415,43	1,7	
492	B		457,49	1,79	
493	A	A	429,46	1,74	
494	B		427,52	1,92	
495	B		401,48	1,83	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,12 (с, 1H), 9,44 (д, 1H), 8,73 (д, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,14 (д, J=7,2 Гц, H), 6,80 (д, 1H), 6,63 (д, 1H), 3,9 (дд, 1H), 3,76 (дд, 1H), 3,60-3,50 (м, 3H), 3,47 (с, 3H), 3,05-2,8 (м, 2H), 1,93 (м, 2H), 1,83 (д, 2H), 1,42-1,35 (м, 2H) и -0,00 (ТМС) м.д.
496	B		439,3	1,8	
497	A	A	403,3	1,7	
498	A		419,3	1,9	
499	A	A	432,5	1,8	
500	A	A	357,62	1,62	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,02 (с, 1H), 8,73 (д, 1H), 8,66 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,06 (т, 1H), 6,83 (д, 1H), 5,05-4,99 (м, 1H), 3,52-3,42 (м, 1H), 3,36 (д, H), 3,28-3,24 (м, 1H), 2,50 (квин, J=1,8 Гц, H), 2,00-1,80 (м, 4H), 1,77-1,64 (м, 1H), 1,34 (м, 1H), 1,28 (с, H), 1,06 (т, J=7,0 Гц, H) и 0,00 (ТМС) м.д.
501	B		341,38	1,56	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,96 (с, 1H), 8,66 (д, 1H), 8,46-8,41 (м, 2H), 8,16 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 5,00 (дд, 1H), 3,54-3,40 (м, 1H), 3,26-3,21 (м, 1H), 2,50 (квин, J=1,8 Гц, H), 2,03-1,86 (м, 4H), 1,64 (т, 1H), 1,36 (т, 1H) и -0,00 (ТМС) м.д.
502	A	A	409,3	2,6	
503	A		361,2	2,17	
504	B	A	403,3	2,85	
505	B		497,72	3,05	

506	A	A	418,5	2,09	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,06 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 9,05 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,66 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,52-8,45 (м, 2H), 4,35 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,81 (квин, J=6,1 Гц, 1H), 3,59-3,39 (м, 2H), 3,18 (т, J=11,6 Гц, 1H), 2,61 (д, J=16 Гц, 3H) и 2,12-1,67 (м, 6H) м.д.
507	A	A	390,42	1,69	
508	D		397,37	1,59	
509	A	A	404,45	1,67	
510	D		343,39	0,65	
511	D		343,42	1,29	
512	D	B	361,3	2,36	
513	B	A	377,46	1,89	
514	A	A	418,78	1,26	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,83 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,29-4,17 (м, 1H), 3,67-3,60 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,37 (м, 1H), 2,19 (м, 1H), 2,07-1,90 (м, 2H), 1,72-1,60 (м, 1H), 1,40-1,25 (м, 2H) и -0,00 (ТМС) м.д.
515	D		463,5	2,47	1H ЯМР (300,0 МГц, $CDCl_3$) δ 10,38 (с, 1H), 8,81 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,49 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,08 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,26 (с, $CDCl_3$), 6,11 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,44 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,02-3,62 (м, 6H), 3,55 (дд, J=2,4, 12,1 Гц, 1H), 3,35-3,27 (м, 1H) и 1,40-1,22 (м, 9H) м.д.
516	B		419,4	1,91	
517	B		448,54	2,26	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,54 (с, 1H), 8,76 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,32 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,26 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,28 (с, 1H), 3,93-3,74 (м, 3H), 3,51-3,47 (м, 2H), 3,39-3,20 (м, 2H), 2,95 (дд, J=6,2, 13,1 Гц, 3H), 1,35-1,25 (м, 2H) и 0,76 (т, J=7,3 Гц, 3H) м.д.

518	D		445,6	3,3	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,67 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,41 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,35 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,75-4,73 (м, 1H), 3,74-3,58 (м, 1H), 3,42 (м, 2H), 3,29-3,22 (м, 2H), 2,57 (м, 1H), 2,09-2,03 (м, 1H), 1,96-1,76 (м, 4H), 1,06 (т, J=7,1 Гц, 3H) и 0,94 (т, J=7,1 Гц, 3H) м.д.
519	B		417,49	2,95	
520	D		445,58	2,26	
521	B		417,53	2,34	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,93 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,53 (ддд, J=7,1, 11,1 Гц, 1H), 3,15-3,02 (м, 2H), 2,43-2,34 (м, 1H), 2,30-2,26 (м, 1H), 1,97-1,82 (м, 3H), 1,77-1,65 (м, 2H), 1,47-1,35 (м, 2H) и 0,97 (т, J=7,3 Гц, 3H) м.д.
522	D		375,46	1,68	
523	D		389,54	1,72	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,65 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,40 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,82-4,72 (м, 1H), 3,66-3,53 (м, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,33 (д, J=12,3 Гц, 2H), 2,10-1,97 (м, 2H) и 1,75-1,48 (м, 4H) м.д.
524	A	A	362,48	1,95	
525	A	A	421,52	1,48	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,31 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,17 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,54 (м, 1H), 4,44 (с, 1H), 4,36 (м, 1H), 3,64 (с, 1H), 3,40 (м, 1H), 3,03 (т, J=11,0 Гц, 1H), 2,77 (м, 1H), 2,47-2,25 (м, 2H), 2,22-2,12 (м, 2H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,70-1,60 (м, 2H) и 1,45 (м, 1H) м.д.
526	B	A	421	2,36	
527	D	D	435,1	2,49	
528	B	D	447,1	2,64	
529	B	D	433,1	2,45	
530	D	B	447,1	1,93	
531	B	A	445,1	2,56	
532	B	A	441	2,4	
533	B	A	467	2,4	
534	B	A	406	1,96	
535	B	D	434,1	2,17	

536	B	D	448,1	2,34	
537	A	A	435,54	1,56	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,35 (с, 1H), 8,73 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19-8,09 (м, 2H), 7,36 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,53 (дд, J=4,5, 8,0 Гц, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,77-3,72 (м, 1H), 3,36-3,20 (м, 3H), 3,22 (с, 3H), 3,03-2,97 (м, 1H), 2,76 (д, J=10,6 Гц, 1H), 2,44-2,14 (м, 2H), 2,08 (м, 2H), 1,99-1,94 (м, 1H), 1,71-1,63 (м, 2H), 1,44 (м, 1H) и 1,23-1,15 (м, 1H) м.д.
538	A	A	419,55	1,61	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,53 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 8,69 (дд, J=2,5, 5,2 Гц, 1H), 8,56 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,31 (м, 2H), 7,97 (с, 1H), 4,76 (м, 1H), 3,92 (м, 2H), 3,84-3,55 (м, 2H), 3,40-2,80 (м, 3H), 2,14-1,90 (м, 3H), 1,80-1,74 (м, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,43-1,23 (м, 2H) и 0,96-0,85 (м, 3H) м.д.
539	B	A	403,44	2,13	
540	A	A	361,5	1,43	
541	A	A	390,46	2,43	
542	B	B	361,37	1,42	
543	A	A	417,44	2,52	
544	D	A	389,42	1,94	
545		A	376,46	375,13	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,56 (с, 1H), 4,31 (дд, J=5,9, 8,6 Гц, 1H), 1,89-1,35 (м, 8H), 1,17 (с, 3H) и 0,00 (ТМС) м.д.
546		A	419,49	418,17	1H ЯМР (300,0 МГц, $CDCl_3$) δ 9,60 (с, H), 8,87 (д, J=2,3 Гц, H), 8,33 (д, J=2,3 Гц, H), 8,17 (д, J=2,7 Гц, H), 8,09 (д, J=3,3 Гц, H), 8,04 (с, H), 7,28 (с, H), 5,34 (д, J=11,5 Гц, H), 4,45-4,42 (м, H), 3,09 (д, J=11,3 Гц, H), 2,98 (с, H), 2,90 (д, J=0,5 Гц, H), 2,72 (д, J=12,9 Гц, H), 2,62 (д, J=6,3 Гц, H), 2,40 (с, H), 1,94 (д, J=11,6 Гц, H), 1,86-1,72 (м, H), 1,62 (с, H), 1,27 (с, H) и 1,22 (с, H) м.д.

547		A	403,22	3,99	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,81 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1, 1H), 4,23 (т, J=11,4, 1H), 3,90 (т, J=11,4, 1H), 2,35 (д, J=11,6, 1H), 2,20 (д, J=12,5, 1H), 2,00 (д, J=15,9, 2H), 1,92 (с, 3H), 1,67 (дд, J=26,3, 13,2, 1H), 1,53-1,06 (м, 3H) м.д. ЖХМС
548		A	419,46	2,82	
549		A	432,5	2,6	
550		A	449,48	448,18	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,33 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22-8,20 (м, 2H), 6,72-6,62 (м, 1H), 4,61 (дд, J=4,2, 10,0 Гц, 1H), 4,54 (м, 1H), 3,75-3,71 (м, 1H), 3,34-3,22 (м, 1H), 3,22 (д, 3H), 2,88-2,42 (м, 4H), 2,41-2,25 (м, 4H), 1,93 (м, 1H), 1,56 (м, 2H), 0,90 (д, J=6,7 Гц, 3H) и -0,00 (ТМС) м.д.
551		A	463,51	462,19	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19-8,16 (м, 2H), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,42-4,37 (м, 2H), 3,70 (с, 1H), 3,52-3,42 (м, 1H), 3,35-3,25 (м, 1H), 2,99 (м, 1H), 2,73 (м, 1H), 2,43-2,11 (м, 4H), 1,94 (м, 1H), 1,75-1,60 (м, 2H), 1,52-1,40 (м, 1H), 1,10-0,99 (м, 6H) и 0,00 (ТМС) м.д.
552		A	376,23	2,22	CD_3OD: 8,7 (д, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 4,37 (т, 1H), 3,58-3,48 (м, 1H), 3,4 (с, 3H), 2,55 (дд, 1H), 2,23-2,1 (м, 2H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,7-1,4 (м, 3H), 1,35-1,25 (м, 1H), 0,00 (ТМС)
553	A	A	390,35	2,05	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,89 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,75 (м, 1H), 2,75-2,66 (м, 1H), 2,25-2,16 (м, 2H), 1,99-1,89 (м, 2H), 1,71-1,29 (м, 4H) и 1,37 (м, загрязняющая примесь) м.д.
554	C	B	390,41	2,3	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,89 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,77 (м, 1H), 2,75-2,66 (м, 1H), 2,24-2,17 (м, 2H), 1,94-1,89 (м, 2H) и 1,74-1,36 (м, 4H) м.д.

555	C	A	375	1,93	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,24 (д, J=4,4 Гц, 1H), 3,96 (дд, J=5,8, 14,4 Гц, 1H), 3,73 (дд, J=4,3, 14,3 Гц, 1H), 3,08-3,00 (м, 1H), 2,05-1,87 (м, 3H), 1,80 (м, 3H) и 1,48-1,39 (м, 4H) м.д.
556	C	A	446,8	2,8	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,74 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,85-3,81 (м, 2H), 3,75 (д, J=8,5 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 1,97-1,77 (м, 5H) и 1,43-1,35 (м, 4H) м.д.
557		A	452,6	2,8	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,45 (д, J=4,2 Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,26 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,12 (дд, J=4,5, 13,7 Гц, 1H), 3,89 (дд, J=7,1, 13,8 Гц, 1H), 3,26-3,16 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,18-1,90 (м, 2H), 1,79-1,74 (м, 2H) и 1,50-1,25 (м, 4H) м.д.
558	A	A	376,2	2,49	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,33 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,25 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,98 (дд, J=7,2 Гц, 1H), 2,27-2,03 (м, 5H) и 1,86-1,76 (м, 1H) м.д.
559	A	A	389,8	2,27	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,38-8,35 (м, 2H), 8,24 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,70-4,62 (м, 1H), 3,25-3,17 (м, 1H), 2,32 (м, 1H), 2,14-1,80 (м, 4H) и 1,68-1,54 (м, 3H) м.д.
560	C	D	418,46	3,21	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,95 (с, 1H), 8,23-8,14 (м, 2H), 8,00 (м, 1H), 4,61 (м, 1H), 3,96-3,92 (м, 2H), 2,61 (м, 1H), 2,14-2,04 (м, 2H), 1,89-1,35 (м, 7H) и 1,04-0,99 (м, 3H) м.д.
561	B	A	418,41	2,73	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,95 (с, 1H), 8,19 (м, 2H), 7,99 (с, 1H), 4,61 (м, 1H), 3,93 (м, 2H), 2,61 (м, 1H), 2,17-2,05 (м, 2H), 1,89-1,32 (м, 7H) и 1,00 (м, 3H) м.д.
562 (энан-тиомер 1)	C	A	376,43	8,62	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 8,85 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,14 (д, J=4,2 Гц, 1H), 6,88 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,32-4,25 (м, 1H), 1,90-1,33 (м, 8H) и 1,15 (с, 3H) м.д.

563 (энантиомер 2)	A	A	376,43	11,16	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,31 (с, 1H), 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J=4,2 Гц, 1H), 6,89 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,54 (с, 1H), 4,30 (т, J=8,8 Гц, 1H), 1,86-1,25 (м, 8H) и 1,16 (с, 3H) м.д.
564	C	A	445,7	1,91	
565	B	A	376,39	2,43	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,48 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,35-8,31 (м, 2H), 8,26 (д, J=4,3 Гц, 2H), 8,02 (с, 1H), 4,57-4,44 (м, 1H), 2,87 (квин, J=8,3 Гц, 1H), 2,39-2,32 (м, 1H), 2,15-2,05 (м, 1H), 2,00-1,86 (м, 3H) и 1,82-1,70 (м, 1H) м.д.
566	A	A	376,4	2,34	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,42 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (м, 2H), 8,22 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 4,56-4,49 (м, 1H), 2,87 (дд, J=8,4, 25,0 Гц, 1H), 2,87 (с, 1H), 2,42-2,33 (м, 1H), 2,15-2,04 (м, 1H), 2,00-1,85 (м, 3H) и 1,81-1,70 (м, 1H) м.д.
567	A	A	404,42	2,13	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,29 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,17 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,41 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,35-4,29 (м, 1H), 2,98-2,75 (м, 1H), 2,92 (д, J=6,8 Гц, 2H), 2,68 (д, J=10,8 Гц, 1H), 2,29-2,19 (м, 2H), 1,96-1,92 (м, 1H), 1,80-1,65 (м, 2H) и 1,53-1,42 (м, 1H) м.д.
568	C	D	432,46	3,08	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 8,80 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,13 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,72 (квин, J=6,2 Гц, 1H), 4,55-4,48 (м, 1H), 2,61-2,54 (м, 1H), 1,96 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,63-1,41 (м, 3H), 1,30-1,23 (м, 1H) и 0,93 (д, J=6,2 Гц, 6H) м.д.
569	C	D	432,48	2,69	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,57 (с, 1H), 8,80 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,36-8,28 (м, 4H), 4,75 (тд, J=12,5, 6,2 Гц, 1H), 4,52 (м, 1H), 2,65-2,56 (м, 1H), 2,00 (м, 2H), 1,83-1,76 (м, 2H), 1,57-1,42 (м, 3H), 1,32-1,24 (м, 1H) и 0,94 (д, J=6,2 Гц, 6H) м.д.

570	A	A	419,42	2	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,81 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,97 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,26-4,18 (м, 1H), 3,71-3,52 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,36 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,18 (д, J=10,7 Гц, 1H), 2,04-1,86 (м, 2H), 1,57 (с, 1H) и 1,43-1,15 (м, 3H) м.д.
571 (диастереомер 1)	A	A	376,41	1,97	CD_3OD: 8,69 (д, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,33 (д, 1H), 4,62 (м, 1H), 2,0-1,6 (м, 8H), 1,35 (с, 3H)
572 (диастереомер 2)	A	A	376,42	2,39	CD_3OD: 8,78 (д, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 4,8 (м, 1H), 2,25-1,95 (м, 2H), 1,80-1,60 (м, 4H), 1,45-1,3 (м, 2H), 1,3 (с, 3H)
573		A	419,42	1,87	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,51 (с, 1H), 10,28-10,00 (м, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,31 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,30 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,89-7,75 (м, 1H), 4,70-4,50 (м, 1H), 4,33-4,29 (м, 1H), 3,79-3,45 (м, 2H), 3,20-2,80 (м, 2H), 2,12-1,95 (м, 3H), 1,72-1,60 (м, 1H) и 1,52 (д, J=5,5 Гц, 3H) м.д.
574		A	448,41	2,99	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,12 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,42 (м, 1H), 4,02-3,86 (м, 2H), 3,35-3,23 (м, 2H), 3,08 (с, 3H), 2,69-2,60 (м, 1H), 1,99 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,62-1,40 (м, 3H) и 1,27 (м, 1H) м.д.
575		A	404,38	3,12	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 8,76 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,13 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,47-4,37 (м, 1H), 3,40 (с, 3H), 2,68-2,59 (м, 1H), 2,05-1,97 (м, 2H), 1,84-1,75 (м, 2H), 1,63-1,40 (м, 3H) и 1,31-1,23 (м, 1H) м.д.

576		A	403,4	1,78	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,81 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,23 (т, J=11,4 Гц, 1H), 3,90 (т, J=11,4 Гц, 1H), 2,35 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,20 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,00 (д, J=15,9 Гц, 2H), 1,92 (с, 3H), 1,67 (дд, J=26,3, 13,2 Гц, 1H), 1,53–1,06 (м, 3H).
577		A	405,4	1,95	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,46 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,70–4,50 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,80–3,70 (м, 1H), 3,55–3,47 (м, 1H), 3,20–2,90 (м, 2H), 2,10–1,95 (м, 3H) и 1,69–1,60 (м, 1H) м.д.
578	A	A	390,41	2,82	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,51 (с, 1H), 8,68 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2,3 Гц, 2H), 8,29 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 4,53 (с, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,79 (м, 3H) и 1,51 (м, 3H) м.д.
579		A	390,36	2,92	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,52 (с, 1H), 8,68 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2,5 Гц, 2H), 8,30 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 4,53 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,15–2,07 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,81–1,76 (м, 3H) и 1,51 (м, 3H) м.д.
580		A	376,44	2,28	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,88 (д, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,39 (д, J 1H), 8,26 (д, H), 4,53 (т, 1H), 3,95–3,88 (м, 1H), 2,03–1,81 (м, 7H), 1,69 (м, 1H), 0,0 (ТМС).
581		A	390,42	3	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,80 (д, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 4,43 (д, 1H), 2,17–1,75 (м, 8H), 1,74 (м, 2H), 1,65 (с, 3H), 0,00 (ТМС)
582		A	404,43	3,21	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,46 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,32–8,28 (м, 3H), 7,10 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,27–4,20 (м, 1H), 2,26 (д, J=10,1 Гц, 1H), 1,93 (м, 1H), 1,83 (м, 1H), 1,68–1,59 (м, 3H), 1,36 (м, 2H) и 1,24 (с, 3H) м.д.

583		A	418,45	1,65	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,72 (д, 1H), 8,6 (д, 1H), 8,3 (м, 2H), 4,1 (м, 1H), 3,9–3,8 (м, 1H), 3,75–3,50 (дд, 1H), 2,45–2,35 (м, 1H), 2,35–2,15 (м, 2H), 1,95–1,85 (м 1H), (1,65 (дд, 3H), 0,00 (ТМС) м.д.
584		A	483,44	2,52	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,45 (м, 1H), 8,71 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,31 (м, 2H), 8,01 (м, 1H), 5,33 (с, 1H), 4,62–4,43 (м, 2H), 4,39–3,72 (м, 5H), 3,68 (с, 2H), 3,43–3,40 (м, 1H), 3,15 (с, 1H), 3,07 (с, 1H), 2,33 (с, 2H) и 2,08 (с, 2H) м.д.
585		A	418,41	3,21	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,80–8,76 (м, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,35 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,27–8,23 (м, 1H), 4,49–4,42 (м, 1H), 2,43–2,34 (м, 1H), 2,09 (д, J=6,2 Гц, 1H), 1,98–1,36 (м, 12H), 0,94 (дд, J=11,3, 3,8 Гц, 3H)
586	A	A	418,38	2,95	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,93–8,85 (м, 2H), 8,93–8,87 (м, 1H), 8,31 (дд, J=4,5, 1,2 Гц, 2H), 8,31 (дд, J=4,5, 1,2, 2H), 8,30 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,19 (д, J=5,0 Гц, 1H), 5,26–5,20 (м, 1H), 3,37 (дд, J=3,3, 1,6 Гц, 2H), 3,33 (ддт, J=6,6, 3,3, 1,6 Гц, 118H), 2,11 (дд, J=8,0, 5,8 Гц, 2H), 1,80 (тдд, J=21,2, 18,9, 11,6 Гц, 8H), 1,63–1,54 (м, 3H), 0,86 (кв, J=7,4 Гц, 4H)
587	A	A	421,4	1,56	
588	A	A	421,4	1,56	
589		A	427,42	1,56	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 11,99 (м, 1H), 8,70 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,93 (с, 2H), 4,31 (с, 1H), 4,19 (м, 1H), 3,66 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,55 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,01 (м, 1H), 2,77 (м, 1H), 2,15–1,90 (м, 3H), 1,75–1,68 (м, 1H) и 1,49–1,37 (м, 1H) м.д.
590		C	433,37	2,09	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,81 (д, 1H), 8,19 (д, 2H), 7,98 (д, 1H), 4,48 (с, 1H), 2,92–2,86 (м, 1H), 2,80–2,56 (м, 3H), 1,94–1,83 (м, 3H), 1,72–1,65 (м, 1H), 1,25 (д, 6H), 0,00 (с, H) м.д.

591	A	A	433,41	2,6	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,29-4,21 (м, 1H), 4,04-3,96 (м, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,34 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,21 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,02-1,93 (м, 2H), 1,74-1,62 (м, 1H) и 1,54-1,28 (м, 3H) м.д.
592		A	463,42	2,52	1H ЯМР (300 МГц, метанол-d4) Сдвиг 8,84 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, J=3,97 Гц, 1H), 4,18-4,34 (м, 1H), 4,14 (ушир.с, 2H), 3,49-3,74 (м, 3H), 3,3 (с, 3H) 2,38 (д, J=9,06 Гц, 1H), 2,19 (д, J=13,41 Гц, 1H), 1,84-2,11 (м, 2H), 1,51-1,78 (м, 1H), 1,12-1,47 (м, 3H)
593		A	418,21	1,47	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,85 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,28-4,20 (м, 1H), 2,82-2,73 (м, 1H), 2,65 (с, 2H), 2,40 (д, J=10,2 Гц, 1H), 2,15 (д, J=8,5 Гц, 1H), 2,05-1,92 (м, 2H), 1,64-1,55 (м, 1H) и 1,44-1,12 (м, 3H) м.д.
594	A	A	427,37	1,61	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,31 (с, 1H), 11,86-11,77 (м, 1H), 8,70 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,15 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,31 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,19 (м, 1H), 3,57 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,48 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,04 (д, J=8,3 Гц, 1H), 2,80 (д, J=10,4 Гц, 1H), 2,10-1,90 (м, 3H), 1,72-1,62 (м, 2H) и 1,51-1,35 (м, 1H) м.д.
595	A	A	405,37	1,65	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18-8,15 (м, 2H), 7,32 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,20 (д, J=7,1 Гц, 1H), 3,46 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,19 (с, 3H), 3,10-3,06 (м, 1H), 2,82-2,78 (м, 1H), 2,57-2,50 (м, 2H), 2,11-1,95 (м, 3H), 1,71-1,63 (м, 2H) и 1,48-1,35 (м, 1H) м.д.

596	A	A	402,34	2,99	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,86 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,35 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,25 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,59 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 2,62 (м, 1H), 2,55 (м, 1H), 2,11 (д, J=10,4 Гц, 1H), 1,85-1,59 (м, 3H) и 1,51-1,36 (м, 2H) м.д.
597	C	A			1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,78 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,34 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,23 (д, J=4,9 Гц, 1H), 4,71-4,67 (м, 1H), 3,25-3,22 (м, 1H), 2,94 (м, 1H), 2,77 (м, 1H), 1,86 (д, J=11,0 Гц, 1H) и 1,70-1,58 (м, 5H) м.д.
598	A	A	432,41	1,83	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,02-7,97 (м, 1H), 4,45 (м, 1H), 3,14 (д, J=10,8 Гц, 1H), 2,75 (д, J=10,3 Гц, 1H), 2,38-2,26 (м, 2H), 2,12-2,08 (м, 1H), 1,92-1,70 (м, 2H), 1,66-1,55 (м, 1H), 1,20 (д, J=7,5 Гц, 6H), 0,00 (ТМС) м.д.
599	A	A	446,46	2,28	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,86 (д, J=2,4 Гц, H), 8,23 (д, J=2,3 Гц, H), 8,17 (с, H), 8,03 (д, J=4,1 Гц, H), 4,46 (м, 1H), 3,05 (д, J=12,8 Гц, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,34 (дд, J=11,3, 20,6 Гц, 2H), 2,08 (д, J=12,3 Гц, 1H), 1,89-1,71 (м, 2H), 1,66-1,54 (м, 1H), 1,10 (д, J=6,4 Гц, 6H) и -0,00 (ТМС) м.д.
600	A	A	460,46	2,31	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,81 (д, J=2,4 Гц, H), 8,22 (д, J=2,4 Гц, H), 8,14 (с, H), 8,02 (д, J=4,0 Гц, H), 4,45-4,37 (м, 1H), 3,61 (с, H), 2,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,80-2,75 (м, 1H), 2,39-2,32 (м, 2H), 2,32 (с, H), 2,15 (дд, J=3,6, 12,7 Гц, 1H), 1,91-1,79 (м, 2H), 1,53-1,47 (м, 1H), 1,10 (д, J=6,8 Гц, 6H) и -0,00 (ТМС) м.д.
601	A	A	490,47	2	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) 8,88 (д, J=2,3 Гц, H), 8,23 (д, J=2,3 Гц, H), 8,17 (с, H), 8,02 (д, J=4,1 Гц, H), 4,47-4,41 (м, 1H), 3,38 (м, H), 3,32-3,23 (м, 4H), 3,24 (с, 3H), 3,12-3,07 (м, 1H), 2,73 (д, J=10,8 Гц, 1H), 2,35-2,29 (м, 2H), 2,19-2,15 (м, 1H), 1,91-1,80 (м, 2H), 1,47-1,42 (м, 1H), 1,10 (д, J=6,5 Гц, 6H) и -0,00 (с, H) м.д.

602	A	A	472,42	2,31	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,82 (д, J=2,4 Гц, H), 8,22 (д, J=2,3 Гц, H), 8,15 (с, H), 8,01 (д, J=4,0 Гц, H), 4,41 (м, 1H), 3,02 (д, J=10,0 Гц, 1H), 2,59-2,47 (м, 2H), 2,40-2,30 (м, 2H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,89-1,85 (м, 1H), 1,78-1,66 (м, 1H), 1,61-1,55 (м, 1H), 1,10 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,68-0,63 (м, 2H), 00,44-0,40 (м, 2H) и 0,00 (с, H) м.д.
603	A	A	434,2	1,54	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,31 (с, 1H), 8,71 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,20-8,16 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,19-7,11 (м, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,99 (с, 1H), 3,01 (д, J=9,0 Гц, 1H), 2,70-2,64 (м, 2H), 2,36-2,27 (м, 3H), 1,94 (с, 1H), 1,71 (с, 2H) и 1,48 (с, 1H) м.д.
604	A	A	461,2	1,79	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 8,68 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,19-8,14 (м, 2H), 7,33 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,21 (т, J=5,9 Гц, 2H), 4,00-3,96 (м, 1H), 3,54 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,15 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,03-2,91 (м, 1H), 2,78 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,11-1,92 (м, 3H), 1,71 (с, 2H), 1,43-1,35 (м, 1H), 1,27 (с, 3H), 1,22 (с, 1H) и 1,14 (с, 3H) м.д.
605	C	C	391,07	1,425	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,51 (с, 1H), 8,72-8,57 (м, 3H), 8,35-8,32 (м, 3H), 7,94 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,11 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,02 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,33-3,24 (м, 4H), 2,29 (с, 1H) и 2,12-2,06 (м, 2H) м.д.
606	A	A	432,15	1,62	
607	C	C	433,18	1,87	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,48 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,32-8,29 (м, 3H), 7,68 (д, J=2,5 Гц, 1H), 4,77-4,73 (м, 1H), 4,27-4,10 (м, 2H), 3,76-3,40 (м, 2H), 3,19-3,04 (м, 2H) и 2,15-1,83 (м, 6H) м.д. 2,05 и 2,03 (ацетиловые ротамеры, два спрятанных с, 3H)

608	A	A	433,36	2,88	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 9,03 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 4,64 (с, 1H), 4,27 (с, 1H), 2,97 (м, 2H), 2,30 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,06 (с, 2H), 1,91 (д, J=11,2 Гц, 2H), 1,64–1,23 (м, 5H), 0,99 (т, J=6,9 Гц, 3H) и 0,00 (ТМС), м.д.
609	A	A	433,32	2,79	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,68 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,37 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,4 Гц, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,71–4,63 (м, 1H), 3,33 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,10 (м, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,04 (м, 3H), 1,83 (м, 1H), 1,70–1,50 (м, 2H), 1,03 (м, 3H) и 0,00 (ТМС) м.д.
610	A	C	449,42	1,52	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,85 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,98 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,20 (м, 1H), 3,82 (дд, J=3,9, 8,2 Гц, 1H), 3,55–3,45 (м, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,23–3,07 (м, 1H), 2,86–2,77 (м, 2H), 2,68–2,59 (м, 1H), 2,44 (д, J=10,9 Гц, 1H), 2,15 (д, J=9,8 Гц, 1H), 2,07–1,94 (м, 2H), 1,65–1,56 (м, 1H) и 1,42–1,17 (м, 3H) м.д.
611	A	A	447,4	1,95	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,78 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,96 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,25–4,18 (м, 1H), 3,96–3,88 (м, 1H), 3,61 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 2,39 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,37 (д, J=17,1 Гц, 1H), 2,18 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,03–1,91 (м, 2H), 1,67 (кв, J=13,4 Гц, 1H) и 1,45–1,22 (м, 3H) м.д.
612	A	A	418,37	4,59	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,77 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,7 Гц, 2H), 8,26 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,46 (м, 1H), 2,39 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,92–1,35 (м, 8H) и 0,93 (т, J=7,7 Гц, 3H) м.д.
613	A	A	388,13	1,82	
614	A	A	459,35	3,06	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,18 (с, 2H), 7,31 (д, J=6,2 Гц, 1H), 6,10 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,04 (с, 1H), 2,79 (д, J=8,6 Гц, 1H), 2,59 (д, J=9,9 Гц, 2H), 2,26 (т, J=9,5 Гц, 2H), 1,94 (с, 1H), 1,72 (с, 2H) и 1,48 (с, 1H) м.д.

615	A	A	378,3	3,59	
616	C	C	378,3	3,74	
617 (диа-стереомер 1)	A	A	386,35	3,58	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,15 (с, H), 9,58 (с, 1H), 9,49 (д, J=6,4 Гц, 111H), 9,23 (с, H), 8,59 (с, H), 8,52 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 4,52 (с, 1H), 3,34 (с, 1H), 3,17 (с, 1H), 2,11 (с, 2H), 1,96-1,85 (м, 4H), 1,5-1,2 (м, 2H) и -0,00 (с, H) м.д.
618 (диа-стереомер 2)	A	A	386,34	3,16	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,13 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,51 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 4,61 (с, 1H), 3,33 (с, 1H), 3,17 (с, 1H), 2,16 (д, J=12,5 Гц, H), 2,06 (с, 1H), 2,02-1,78 (м, 4H), 1,66-1,60 (м, 2H), 1,46 (м, 1H) и 0,00 (с, H) м.д.
619	A	A	446,23	2,23	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,30 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,17 (д, J=6,9 Гц, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,35 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,73 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,23 (с, 1H), 3,51 (д, J=5,8 Гц, 1H), 3,17 (дд, J=9,2, 17,9 Гц, 1H), 3,04 (д, J=10,9 Гц, 2H), 2,89 (с, 1H), 2,63 (д, J=5,6 Гц, 1H), 2,25 (д, J=11,4 Гц, 1H), 2,18-2,07 (м, 2H), 1,70 (д, J=11,3 Гц, 2H) и 1,43-1,35 (м, 1H) м.д.
620	B	A	400,41	1,92	
621	A	A	445,45	2,39	
622	A	A	431,42	2,46	
623	A	A	435,4	3,62	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,35-8,25 (м, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,51 (д, J=6,7 Гц, 1H), 5,02-4,60 (м, 3H), 4,37-4,20 (м, 3H), 3,62-3,40 (м, 2H), 3,17-2,62 (м, 2H), 2,10 (с, 1H) и 1,85-1,60 (м, 3H) м.д.
624	A	B	378,15	2,49	MeOH d4 8,8 (д, 1H); 8,2 (д, 1H); 8,1 (с, 1H); 7,9 (д, 1H); 4,2 (дд, 1H_); 3,6 (дт, 1H); 3,4 (дд, 1H); 2,2 (ушир.д, 1H); 2,05 (ушир.д, 1H); 1,8 (дт, 1H); 1,6 (м, 1H); 1,4 (м, 2H).
625	A	A	378,34	2,42	MeOH d4 8,8 (д, 1H); 8,2 (д, 1H); 8,1 (с, 1H); 7,9 (д, 1H); 4,2 (дд, 1H_); 3,6 (дт, 1H); 3,4 (дд, 1H); 2,2 (ушир.д, 1H); 2,05 (ушир.д, 1H); 1,8 (дт, 1H); 1,6 (м, 1H); 1,4 (м, 2H).

626	A	A	390,39	4,05	1H ЯМР (300,0 МГц, $CDCl_3$) δ 8,87 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,03 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,28 ($CDCl_3$), 6,8 (с, 1H), 4,67 (м, 1H), 2,1-1,88 (м, 4H), 1,8-1,50 (м, 7H), 0,99 (т, J=7,5 Гц, 3H) м.д.
627 (диастереомер 1)	A	A	388,36	4,01	1H ЯМР (300,0 МГц, $CDCl_3$) δ 9,65 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,31 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,05 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,28 (с, $CDCl_3$), 6,75 (с, 1H), 6,06 (дд, J=10,7, 17,3 Гц, 1H), 5,32 (д, J=3,9 Гц, 1H), 5,18 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,66 (квин, J=4,0 Гц, 1H), 2,08-1,86 (м, 4H), 1,79-1,61 (м, 6H), 1рр
628 (диастереомер 2)	A	A	388,37	3,65	1H ЯМР (300,0 МГц, $CDCl_3$) δ 9,62 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,34 (3, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,28 (с, $CDCl_3$), 6,03 (дд, J=10,7, 17,3 Гц, 1H), 5,39-5,30 (м, 1H), 5,10 (д, J=10,7 Гц, 1H), 4,87-4,81 (м, 1H), 4,76-4,64 (м, 1H), 2,29-2,24 (м, 2H), 2,19-2,02 (м, 2H), 1,84-1,78 (м, 3H), 1,62-1,21 (м, 3H), м.д.
629	A	A	446,23	4,45	
630	A	A	390,36	3,95	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,72 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 4,65-4,60 (м, 1H), 2,66 (т, J=11,3 Гц, 1H), 2,46 (д, J=10,2 Гц, 1H), 2,17-2,04 (м, 3H) и 1,57-1,44 (м, 4H) м.д.
631	A	A	378,15	3,1	
632	A	A	378,15	2,97	
633	A	A	473,42	3,25	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,64 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,36 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,39 (т, J=11,9 Гц, 1H), 3,93-3,82 (м, 3H), 3,54-3,30 (м, 2H), 2,52-2,43 (м, 1H), 2,37-2,33 (м, 1H), 2,20 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,01 (д, J=11,3 Гц, 2H), 1,90-1,88 (м, 1H), 1,83-1,63 (м, 4H) и 1,59-1,26 (м, 3H) м.д.

634	A	A	433,21	3,47	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,61 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,35 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,37 (т, J=11,2 Гц, 1H), 3,95 (с, 1H), 3,80 (с, 2H), 2,42 (т, J=5,5 Гц, 3H), 2,20 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,03 (д, J=11,0 Гц, 2H) и 1,76-1,29 (м, 4H) м.д.
635	A	A	459,38	3,12	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,48-8,45 (м, 2H), 8,29-8,23 (м, 2H), 4,84 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,38 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,26-4,23 (м, 1H), 3,96 (с, 1H), 3,77-3,62 (м, 2H), 2,36 (с, 1H), 2,18 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,02 (д, J=12,3 Гц, 2H), 1,70-1,25 (м, 4H) и 1,59 (с, 3H) м.д.
636	A	A	473,4	3,12	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,64 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,36 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,44-4,36 (м, 1H), 3,96-3,87 (м, 3H), 3,47-3,37 (м, 2H), 2,49-2,35 (м, 2H), 2,21 (д, J=12,4 Гц, 1H), 2,02 (д, J=11,9 Гц, 2H) и 1,83-1,23 (м, 8H) м.д.
637	A	A	474,43	2,39	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,68 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,33 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,44-4,35 (м, 2H), 4,21 (д, J=12,2 Гц, 1H), 4,04-3,92 (м, 2H), 3,58 (д, J=12,3 Гц, 1H), 3,23-3,08 (м, 2H), 2,37 (д, J=8,1 Гц, 1H), 2,23 (д, J=11,1 Гц, 1H), 2,05 (д, J=9,7 Гц, 2H), 1,72 (м, 2H) и 1,59-1,44 (м, 2H) м.д.
638	A	A	459,37	3,77	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,55 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,46-8,45 (м, 1H), 8,29-8,27 (м, 2H), 4,28 (д, J=6,1 Гц, 2H), 4,00-3,87 (м, 3H), 2,36-2,16 (м, 3H), 2,00-1,91 (м, 5H) и 1,75-1,41 (м, 4H) м.д.
639	C	C	472,46	2,39	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,66 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,31 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,43-4,36 (м, 1H), 3,98-3,91 (м, 1H), 3,43 (д, J=10,3 Гц, 2H), 3,03 (т, J=10,6 Гц, 2H), 2,60 (с, 1H), 2,38 (д, J=10,2 Гц, 1H), 2,21 (д, J=10,6 Гц, 1H), 2,07-1,92 (м, 6H) и 1,74-1,30 (м, 4H) м.д.

640 (диастереомер 1)	A	A	447,41	3,37	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,69 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,43 (т, J=11,9 Гц, 1H), 4,14 (кв, J=6,1 Гц, 1H), 3,94 (т, J=11,9 Гц, 1H), 2,40-2,19 (м, 4H), 2,03 (д, J=8,2 Гц, 2H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,59-1,44 (м, 3H) и 1,18 (д, J=6,1 Гц, 3H) м.д.
641 (диастереомер 2)	A	A	447,41	3,47	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,69 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,43 (т, J=11,9 Гц, 1H), 4,14 (кв, J=6,1 Гц, 1H), 3,94 (т, J=11,9 Гц, 1H), 2,40-2,19 (м, 4H), 2,03 (д, J=8,2 Гц, 2H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,59-1,44 (м, 3H) и 1,18 (д, J=6,1 Гц, 3H) м.д.
642	A	A	433,38	3,52	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,68 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,39 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,31 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,47-4,40 (м, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,98 (м, 1H), 2,41 (с, 1H), 2,23 (д, J=10,6 Гц, 1H), 2,04 (д, J=11,0 Гц, 2H) и 1,77-1,36 (м, 7H) м.д.
643	A	A	404,36	3,3	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,98 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,30 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,26-5,22 (м, 1H), 2,17-2,10 (м, 1H), 1,87-1,82 (м, 4H), 1,68-1,59 (м, 3H) и 1,36 (с, 3H) м.д.
644	C	C	418,4	3,37	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,87 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,31 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,26-5,23 (м, 1H), 2,14-2,09 (м, 1H), 1,96-1,72 (м, 6H), 1,59 (с, 3H) и 0,87 (т, J=7,4 Гц, 3H) м.д.
645	A	A	418,41	3,37	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,87 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,30 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,25-5,23 (м, 1H), 2,17-2,09 (м, 1H), 1,98-1,74 (м, 6H), 1,58 (м, 3H) и 0,87 (т, J=7,4 Гц, 3H) м.д.

646	A	A	392,35	3,35	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,30 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20-8,15 (м, 2H), 4,57-4,54 (м, 1H), 4,4-4,3 (с, 1H), 4,08-4,01 (м, 1H), 3,37-3,29 (м, 2H), 3,17 (д, J=5,3 Гц, H), 2,50 (квин, J=1,7 Гц ДМСО), 1,99 (с, 1H), 1,91 (д, J=3,6 Гц, H), 1,77-1,65 (м, 6H), 1,59 (д, J=7,5 Гц, 1H)
647	A	A	474,4	3,59	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,56 (с, 1H), 8,50 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,30 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 4,26 (т, J=11,2 Гц, 1H), 3,82 (т, J=11,1 Гц, 1H), 3,65-3,61 (м, 4H), 3,39-3,36 (м, 4H), 2,36 (д, J=10,0 Гц, 1H), 2,17 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,02 (д, J=10,2 Гц, 2H) и 1,70-1,32 (м, 4H) м.д.
648	A	A	489,38	3,67	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,65 (с, 1H), 8,52 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,28 (дд, J=2,9, 5,5 Гц, 1H), 4,39 (с, 1H), 4,06-3,54 (м, 7H), 2,55-2,38 (м, 2H), 2,19 (д, J=10,7 Гц, 1H), 2,03-1,99 (м, 3H) и 1,69-1,24 (м, 5H) м.д.
649	A	A	475,37	3,32	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,79 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,44 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,32 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,22 (дд, J=4,4, 6,0 Гц, 1H), 4,53-4,45 (м, 1H), 4,21-3,50 (м, 5H), 2,52-2,43 (м, 1H), 2,27-2,04 (м, 5H) и 1,72-1,27 (м, 4H) м.д.
650	A	A	461,38	3,79	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,56-8,54 (м, 2H), 8,34 (с, 1H), 8,30 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,29 (т, J=11,4 Гц, 1H), 3,93 (т, J=11,6 Гц, 1H), 3,54 (с, 2H), 2,34 (д, J=10,8 Гц, 1H), 2,18 (д, J=11,4 Гц, 1H), 2,01 (д, J=11,3 Гц, 2H), 1,73-1,37 (м, 4H) и 1,15 (с, 6H) м.д.
651	A	A	473,41	4,1	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,56-8,51 (м, 2H), 8,33-8,29 (м, 2H), 4,30 (д, J=3,0 Гц, 1H), 3,98 (дд, J=11,5, 23,4 Гц, 2H), 3,83-3,79 (м, 1H), 3,55 (т, J=8,9 Гц, 1H), 2,35 (д, J=11,1 Гц, 1H), 2,19 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,03-1,90 (м, 4H) и 1,73-1,37 (м, 8H) м.д.

652	A	A	459,41	3,86	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,72 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,34 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,51-4,43 (м, 1H), 4,02-3,88 (м, 3H), 3,86-3,78 (м, 2H), 3,07-3,02 (м, 1H), 2,42 (д, J=7,5 Гц, 1H), 2,25 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,19-2,06 (м, 4H) и 1,79-1,35 (м, 4H) м.д.
653	A	A	418,4	3,37	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,19 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J=3,7 Гц, 1H), 4,90 (м, 1H), 2,12 (м, 2H), 1,76-1,58 (м, 7H) и 0,86 (т, J=7,3 Гц, 3H) м.д.
654	B	B	411,37	2,87	
655 (диастереомер 1)	A	A	376,39	3,93	1H ЯМР (300,0 МГц, $CDCl_3$) δ 10,63 (с, 1H), 8,85-8,82 (м, 1H), 8,27 (дд, J=2,4, 12,5 Гц, 1H), 8,17-8,14 (м, 1H), 8,03 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,28 (с, H), 4,84 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,58 (дкв, J=3,9, 15,7 Гц, 1H), 2,26 (д, J=12,0 Гц, 2H), 2,09-1,95 (м, 2H), 1,84-1,75 (м, 3H), 1,47-1,32 (м, 5H) и 1,22 (тд, J=12,4, 5,2 Гц, 1H) м.д.
656 (диастереомер 2)	A	A	376,38	4,01	1H ЯМР (300,0 МГц, $CDCl_3$) δ 9,54 (с, 1H), 8,86 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,04 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,28 (с, H), 6,66 (с, 1H), 4,62-4,59 (м, 1H), 1,96-1,88 (м, 4H), 1,81 (дд, J=4,5, 14,9 Гц, 2H) и 1,68-1,57 (м, 5H) м.д.
657	C	C	394,41	2,97	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,41 (с, 1H), 8,80 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,17 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 4,80-4,50 (м, 3H), 4,47 (дд, J=7,5, 14,8 Гц, 1H), 3,89 (дд, J=5,3, 6,3 Гц, 1H), 3,77 (дд, J=5,1, 5,0 Гц, 1H), 3,50-3,37 (м, 2H), 2,36-2,24 (м, 1H), 2,04 (дд, J=8,3, 13,5 Гц, 1H), 1,99 (с, 1H), 1,27 (тд, J=8,4, 4,4 Гц, 1H) и 1,21 (с, 1H) м.д.
658	A	A	459,29	3,5	
659	A	A	445,21	3,41	
660	A	A	445,21	3,35	
661	A	A	395,17	2,13	

662	A	A			1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,42 (дд, J=2,8, 9,8 Гц, 1H), 8,27 (кв, J=1,3 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,16 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,49 (м, 1H), 4,39 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,24–4,21 (м, 1H), 3,64–3,61 (м, 1H), 3,05–3,02 (м, 1H), 2,77 (т, J=9,7 Гц, 1H), 2,36 (ддд, J=4,8, 12,7, 12,7 Гц, 2H), 2,18–2,12 (м, 2H), 1,95–1,91 (м, 1H), 1,76–1,72 (м, 1H) и 1,66–1,41 (м, 2H) м.д.
663	A	A	445,34	2,64	
664	A	A	431,26	2,48	
665	A	A	431,26	2,53	
666	D		428,3	2,6	
667	D		414,5	1,4	
668		A	429,3	3,51	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18–8,16 (м, 2H), 7,38 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,22–4,17 (м, 1H), 3,31–3,16 (м, 3H), 2,90 (м, 1H), 2,40 (т, J=10,2 Гц, 2H), 2,00–1,95 (м, 1H), 1,77–1,60 (м, 2H) и 1,50–1,38 (м, 1H) м.д.
669	A	A	386,08	2,26	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,31 (с, 1H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19–8,17 (м, 2H), 7,47 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,30–4,20 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,07–3,03 (м, 1H), 2,82–2,73 (м, 1H), 2,29–2,10 (м, 2H), 2,05–1,96 (м, 1H), 1,87–1,65 (м, 2H) и 1,49–1,40 (м, 1H) м.д.
670	C	C	559,42	3,57	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,64 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,32 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,96 (м, 1H), 4,84–4,80 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 4,29–4,19 (м, 3H), 3,54–3,47 (м, 1H), 3,15–3,07 (м, 1H), 2,68–2,58 (м, 1H), 1,92 (с, 3H), 1,59–1,51 (м, 4H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,95 (т, J=7,4 Гц, 3H) и 0,89 (т, J=7,4 Гц, 3H) м.д.

671	C	C	531,4	3,14	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,66 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,32 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,97 (м, 1H), 4,82-4,79 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 4,25 (дд, J=7,6, 10,1 Гц, 1H), 3,54-3,47 (м, 2H), 3,11-3,04 (м, 1H), 2,65-2,57 (м, 1H), 1,91 (с, 3H), 1,59 (м, 4H), 0,95 (т, J=7,4 Гц, 3H) и 0,89 (т, J=7,4 Гц, 3H) м.д.

Таблица 2

IC_{50}, EC_{50}, ЯМР и ЖХМС данные для соединений фиг. 4 и 5:

Соед. №	IC_{50}	EC_{50}	ЖХМС_ Плюс	ЖХМС_ RT	ЯМР
672	A	A	432,28	3,83	
673	A	A	448,28	3,81	
674	A	A	405,15	3,16	
675	C	C	428,32	2,2	
676	A	A	445,34	2,45	
677	A	A	404,38	3,32	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,93 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21-8,19 (м, 2H), 7,97 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,81 (дд, J=2,8, 9,4 Гц, 1H), 2,24-2,16 (м, 1H), 2,11-2,05 (м, 1H), 1,74 (м, 2H), 1,63-1,52 (м, 4H) и 1,26 (с, 3H) м.д.
678	A	A	388,44	3,13	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,67 (дд, J=2,4, 9,1 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,34-8,31 (м, 2H), 5,27-5,23 (м, 1H), 2,12-2,04 (м, 1H), 1,88-1,80 (м, 4H), 1,66-1,56 (м, 3H) и 1,35 (с, 3H) м.д.
679	A	A	471,06	3,28	
680	A	A	471,19	3,31	
681	A	A	447,5	3,65	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,69 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,36 (т, J=2,2 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,42 (т, J=3,8 Гц, 1H), 3,89 (т, J=3,5 Гц, 1H), 2,33 (д, J=6,0 Гц, 1H), 2,22 (д, J=11,4 Гц, 1H), 2,00 (д, J=11,8 Гц, 2H), 1,78-1,39 (м, 4H) и 1,34 (д, J=8,3 Гц, 6H) м.д.
682	A	A	473,49	3,96	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,68 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,49 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,47-4,38 (м, 1H), 3,94-3,87 (м, 3H), 2,33-2,19 (м, 3H), 2,04-1,88 (м, 3H), 1,90-1,73 (м, 2H), 1,73-1,41 (м, 4H) и 1,36 (д, J=8,6 Гц, 3H) м.д.

683	A	A	417,49	3,85	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,67 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,46-4,36 (м, 1H), 3,95-3,87 (м, 1H), 2,35 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,23-2,16 (м, 3H), 2,02 (д, J=10,5 Гц, 2H), 1,77-1,64 (м, 1H), 1,58-1,43 (м, 2H), 1,40-1,23 (м, 1H) и 1,11 (т, J=7,6 Гц, 3H) м.д.
684	A	A	429,49	3,86	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,61 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,35 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,42-4,32 (м, 1H), 3,96-3,88 (м, 1H), 2,35 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,19 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,04-2,00 (м, 2H), 1,72-1,27 (м, 5H) и 0,88-0,70 (м, 4H) м.д.
685	A	A	431,49	3,87	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,60 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,56-8,52 (м, 1H), 8,33 (дд, J=2,3, 5,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,39-4,30 (м, 1H), 3,94-3,86 (м, 1H), 2,48-2,34 (м, 2H), 2,17 (д, J=11,8 Гц, 1H), 1,99 (д, J=11,8 Гц, 2H), 1,71-1,67 (м, 1H), 1,62-1,27 (м, 3H) и 1,10 (д, J=6,1 Гц, 6H) м.д.
686	A	A	443,49	3,99	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,62 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,35 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,43-4,32 (м, 1H), 4,00-3,92 (м, 1H), 2,31 (д, J=11,8 Гц, 1H), 2,21 (д, J=12,1 Гц, 1H), 2,04-1,97 (м, 2H), 1,76-1,58 (м, 2H), 1,53-1,33 (м, 2H), 1,32 (с, 3H), 1,18-1,03 (м, 2H) и 0,63-0,55 (м, 2H) м.д.
687	A	C	450,2	3,43	
688	A	A	475,41	4,65	
689	A	A	445,47	3,7	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,69 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,48-4,41 (м, 1H), 4,00-3,93 (м, 1H), 2,35 (д, J=6,0 Гц, 1H), 2,22 (д, J=11,3 Гц, 1H), 2,03 (д, J=13,0 Гц, 2H), 1,74-1,35 (м, 4H), 1,18-1,14 (м, 2H) и 0,99-0,86 (м, 2H) м.д.

690	A	A	469,47	3,84	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,33 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,17 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,27-4,17 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 3,21-3,16 (м, 1H), 2,96-2,90 (м, 3H), 2,33-2,20 (м, 2H), 1,99-1,94 (м, 1H), 1,80-1,60 (м, 2H) и 1,47-1,35 (м, 1H) м.д.
691	A	A			
692	A	A	420,3	3,13	
693	A	A	448,32	3,51	
694	A	A	420,3	2,94	
695	A	A	448,32	3,3	
696	A	A	390,42	3,29	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,55 (ушир.с, 1H), 8,73 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,10 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,94 (ушир.с, 1H), 4,11 (ушир.с, 1H), 2,26-2,02 (м, J=10,7 Гц, 3H), 2,00-1,69 (м, J=32,8, 20,4 Гц, 4H), 1,68-1,21 (м, 5H)
697	A	A	447,49	3,91	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,71 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,28 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,46-4,38 (м, 1H), 3,69-3,61 (м, 1H), 2,37 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,18 (д, J=10,6 Гц, 1H), 2,07-1,98 (м, 2H), 1,74-1,62 (м, 1H), 1,57-1,39 (м, 2H), 1,39-1,25 (м, 1H) и 1,19 (д, J=6,1 Гц, 6H) м.д.
698	A	A	447,48	3,6	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,71 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,38 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,46-4,39 (м, 1H), 3,93 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,62 (т, J=11,5 Гц, 1H), 2,38 (д, J=11,1 Гц, 1H), 2,18 (д, J=11,0 Гц, 1H), 2,07-1,99 (м, 2H), 1,71-1,49 (м, 4H), 1,35-1,22 (м, 2H) и 0,93 (с, 3H) м.д.
699	A	A	461,51	4,18	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,70 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,28 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,46-4,39 (м, 1H), 3,77 (д, J=6,5 Гц, 2H), 3,70-3,62 (м, 1H), 2,38 (д, J=11,8 Гц, 1H), 2,18 (д, J=10,6 Гц, 1H), 2,07-1,99 (м, 2H), 1,88-1,84 (м, 1H), 1,71-1,28 (м, 4H) и 0,91 (д, J=4,5 Гц, 6H) м.д.

700	A	A	433,49	4	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,70 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,38 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,46-4,38 (м, 1H), 4,01 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,66 (т, J=11,7 Гц, 1H), 2,38 (д, J=11,3 Гц, 1H), 2,18 (д, J=11,0 Гц, 1H), 2,07-1,99 (м, 2H), 1,75-1,62 (м, 1H), 1,57-1,39 (м, 2H) и 1,36-1,19 (м, 4H) м.д.
701	A	A	457,48	4,03	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,69 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,37 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,37 (т, J=11,6 Гц, 1H), 3,70-3,57 (м, 1H), 2,37 (д, J=10,7 Гц, 1H), 2,17 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,07-1,98 (м, 2H), 1,78 (с, 3H) и 1,70-1,22 (м, 4H) м.д.
702	A	A	443,46	3,84	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,69 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,27 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,61 (с, 1H), 4,41 (т, J=11,7 Гц, 1H), 3,65-3,53 (м, 3H), 2,37 (д, J=8,2 Гц, 1H), 2,17 (д, J=10,9 Гц, 1H), 2,02 (т, J=13,2 Гц, 2H) и 1,70-1,27 (м, 4H) м.д.
703	A	A	417,52	3,66	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,54 (с, 1H), 8,39 (дд, J=2,7, 9,1 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,49-4,41 (м, 1H), 4,04-3,97 (м, 1H), 3,88 (с, 2H), 3,41 (с, 3H), 2,35 (д, J=11,8 Гц, 1H), 2,21 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,02 (д, J=11,7 Гц, 2H) и 1,73-1,36 (м, 4H) м.д.
704	A	A	457,56	3,77	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,51 (с, 1H), 8,39 (д, J=9,1 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,27 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,41 (т, J=11,3 Гц, 1H), 4,03 (д, J=10,5 Гц, 1H), 3,91 (т, J=11,3 Гц, 1H), 3,79-3,76 (м, 1H), 3,51 (д, J=7,5 Гц, 1H), 2,31 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,20 (д, J=12,4 Гц, 1H), 2,00-1,89 (м, 4H) и 1,67-1,33 (м, 8H) м.д.
705	A	A	403,49	3,47	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,54 (с, 1H), 8,40 (дд, J=2,6, 9,1 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,28 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,43 (т, J=11,7 Гц, 1H), 3,68-3,61 (м, 4H), 2,39 (д, J=11,1 Гц, 1H), 2,19 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,03-1,99 (м, 2H) и 1,65-1,25 (м, 4H) м.д.

706	A	A	458,53	3,42	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,52 (с, 1H), 8,37 (дд, J=2,7, 9,1 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,27 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,43 (т, J=11,8 Гц, 1H), 3,81 (т, J=11,6 Гц, 1H), 3,65–3,62 (м, 4H), 3,37–3,34 (м, 4H), 2,35 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,22 (д, J=11,8 Гц, 1H), 2,01 (д, J=11,0 Гц, 2H) и 1,66–1,29 (м, 4H) м.д.
707					
708	A	A	432,5	3,49	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,86 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,31 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,22–5,19 (м, 1H), 2,15–2,10 (м, 1H), 2,01–1,72 (м, 6H), 1,64–1,53 (м, 3H), 1,40–1,13 (м, 2H) и 0,90 (т, J=7,2 Гц, 3H) м.д.
709 (энантиомер 1, см. **710**)	A	A	390,46	4,11	1H ЯМР (300,0 МГц, $CDCl_3$) δ 9,89 (с, 1H), 8,86 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,16 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,02 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,28 (с, H), 6,81 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,65–4,61 (м, 1H), 2,04 (д, J=12,8 Гц, 1H), 1,87–1,84 (м, 3H), 1,77–1,71 (м, 3H), 1,65–1,55 (м, 2H), 1,38–1,22 (м, 3H) и 0,92–0,85 (м, 3H) м.д.
710 (энантиомер 2, см. **709**)	A	A	390,47	4,02	1H ЯМР (300,0 МГц, $CDCl_3$) δ 10,15 (с, 1H), 8,90 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=2,4, 7,3 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,05–8,02 (м, 1H), 7,30 (д, J=11,4 Гц, H), 4,85 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,68–4,55 (м, 1H), 2,30–2,24 (м, 2H), 2,10–1,95 (м, 1H), 1,81–1,72 (м, 5H), 1,66–1,49 (м, 2H), 1,45–1,16 (м, 3H) и 1,01–0,90 (м, 3H) м.д.
711	C	C	503,52	2,91	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,94 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,45–8,31 (м, 2H), 5,25 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,15–3,95 (м, 2H), 3,84 (т, J=10,8 Гц, 2H), 3,52 (т, J=14,1 Гц, 3H), 3,26–3,03 (м, 3H), 2,66 (с, 2H), 2,40–2,13 (м, 3H), 2,02 (д, J=32,7 Гц, 4H), 1,82–1,46 (м, 3H).

712	A	A	402,47	3,98	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,28 (с, 1H), 8,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,11 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,98–5,84 (м, 1H), 5,06 (с, 1H), 5,02 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,52–4,42 (м, 1H), 4,20 (с, 1H), 2,19 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,06 (д, J=11,8 Гц, 1H), 1,95–1,77 (м, 2H), 1,57 (д, J=12,0 Гц, 2H), 1,44 (т, J=12,3 Гц, 1H) и 1,28–1,16 (м, 2H) м.д.
713	A	A	402,49	4,13	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,31 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,00–5,86 (м, 1H), 5,09–5,03 (м, 2H), 4,67 (с, 1H), 4,36–4,33 (м, 1H), 2,33 (д, J=7,0 Гц, 2H), 1,86–1,70 (м, 3H) и 1,65–1,35 (м, 5H) м.д.
714	A	A	435,34	3,3	
715	A	A	491,39	3,68	
716	A	A	477,37	3,75	
717	A	A	436,48	3,71	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,28 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,79 (дд, J=2,4, 5,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,12 (дд, J=1,5, 4,0 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,73 (т, J=3,9 Гц, 1H), 4,55–4,51 (м, 2H), 3,85–3,82 (м, 1H), 2,02–1,87 (м, 3H), 1,72–1,41 (м, 5H) и 1,31–1,19 (м, 2H) м.д.
718	A	A	436,49	3,6	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,29 (с, 1H), 8,71 (т, J=2,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=2,8, 4,5 Гц, 1H), 8,15 (т, J=3,7 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,97 (д, J=16,0 Гц, 1H), 4,77 (дд, J=3,8, 10,5 Гц, 1H), 4,54 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,32 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 2,00–1,97 (м, 2H), 1,82–1,63 (м, 4H) и 1,59–1,45 (м, 4H) м.д.
719	A	A	443,5	4,07	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,58 (с, 1H), 8,68 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,36–8,23 (м, 4H), 7,81 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,17 (д, J=7,5 Гц, 1H), 2,94 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,43–2,35 (м, 1H), 2,14–1,22 (м, 8H), 0,91–0,80 (м, 1H), 0,40–0,31 (м, 2H) и 0,20–0,10 (м, 2H) м.д.

720	A	A	459,5	3,99	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,72 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,45 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,39–8,37 (м, 2H), 4,42–4,08 (м, 3H), 4,02–3,88 (м, 2H), 3,64–3,57 (м, 1H), 3,18–3,12 (м, 3H) и 2,12–1,19 (м, 9H) м.д.
721	A	A	417,5	3,93	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,31 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,53 (д, 1H), 4,19–4,06 (м, 1H), 3,05 (дд, J=5,6, 7,1 Гц, 2H), 2,33 (м, 1H), 2,13–1,20 (м, 8H) и 0,98 (т, 3H) м.д.
722	A	A	447,52	4,11	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,14 (с, 1H), 9,50–9,45 (м, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,58 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,49 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 5,60 (с, H), 5,50 (с, 1H), 4,39 (с, 1H), 2,94 (д, J=7,3 Гц, 1H), 2,81 (квин, J=6,3 Гц, 1H), 2,51 (с, H), 2,32 (д, J=7,0 Гц, 2H), 2,08 (с, 2H), 1,87–1,64 (м, 4H), 1,17 (т, J=7,2 Гц, 3H) и –0,00 (с, H) м.д.
723	A	A	445,5	4,03	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,66 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,51–4,28 (м, 1H), 4,01–3,80 (м, 1H), 2,40–2,15 (м, 2H), 2,11–1,86 (м, 2H), 1,84–1,26 (м, 4H), 1,18 (с, 9H)
724	A	A	428,45	3,69	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,69 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,38 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,52–4,34 (м, 1H), 4,02–3,84 (м, J=11,5 Гц, 1H), 3,52 (с, 2H), 2,40 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,22 (д, J=10,9 Гц, 1H), 2,14–1,97 (м, 2H), 1,81–1,23 (м, 4H)
725	A	A	446,48	2,47	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,73 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,37 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,31 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,56–4,37 (м, 1H), 4,13–3,98 (м, 1H), 3,93 (с, 2H), 2,92 (д, J=3,6 Гц, 6H), 2,43 (д, J=12,4 Гц, 1H), 2,22 (д, J=12,4 Гц, 1H), 2,07 (т, J=13,1 Гц, 2H), 1,83–1,24 (м, 4H)

726	A	A	443,53	3,92	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,61 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,35 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,47-4,24 (м, 1H), 4,01-3,77 (м, 1H), 3,14-2,98 (м, 1H), 2,41-1,01 (м, 14H)
727	A	A	457,51	4,04	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,68 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,36 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,51-4,30 (м, 1H), 4,04-3,80 (м, 1H), 3,25-3,04 (м, 1H), 2,39 (д, J=20,1 Гц, 1H), 2,22 (д, J=12,3 Гц, 1H), 2,02 (д, J=12,9 Гц, 2H), 1,94-1,24 (м, 4H), 1,12 (дд, J=10,1, 3,0 Гц, 6H), 1,04-0,94 (м, J=9,4, 4,3 Гц, 1H), 0,75-0,62 (м, 1H)
728	A	A	459,56	4,17	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,68 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,49 (д, J=22,9 Гц, 1H), 8,36 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,53-4,27 (м, J=11,6, 8,2, 3,7 Гц, 1H), 4,02-3,83 (м, J=15,7, 7,7 Гц, 1H), 2,37 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,22 (д, J=12,1 Гц, 1H), 2,06 (д, J=14,0 Гц, 2H), 2,06 (с, 2H), 1,82-1,15 (м, 4H), 1,01 (с, 9H)
729	A	A	486,54	2,78	
730	A	A	488,52	3,82	
731	C	C			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,33 (ушир.с, обмен с D_2O, 2H), 8,72 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,13 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,2 Гц, обмен с D_2O, 1H), 4,04-4,02 (м, 1H), 2,17-2,00 (м, 5H), 1,63-1,39 (м, 4H)
732	A	A			(400 МГц, $CDCl_3$): 12,33 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8, 18 (с, 1H), 8,12 (д, J=4 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8 Гц, 1H), 4,3 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,04-3,97 (м, 1H), 3,48-3,43 (м, 1H), 3,38-3,34 (м, 2H), 2,09-2,0 (м, 1H), 1,95-1,93 (м, 1H), 1,81-1,25 (м, 7H)
733	A	A			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,33 (ушир.с, обмен с D_2O, 1H), 8,27 (д, J=2 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,11 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,39 (д, J=6,4 Гц, обмен с D_2O, 1H), 4,05 (ушир.с, 1H), 2,39 (с, 1H), 2,14-2,12 (м, 2H), 1,77-1,61 (м, 6H)

734	A	A	443,4	3,39	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,71 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,45 (с, 1H), 3,91 (с, 1H), 3,77-3,50 (м, 2H), 2,35 (д, J=10,0 Гц, 1H), 2,22 (д, J=11,9 Гц, 1H), 2,02 (д, J=11,7 Гц, 2H), 1,71 (д, J=14,0 Гц, 1H), 1,38 (тдд, J=16,2, 11,9, 4,6 Гц, 6H), 1,08 (т, J=5,5 Гц, 3H), 1,04-0,94 (м, 1H), 0,61-0,49 (м, 1H)
735	A	A	529,46	4,62	
736	A	A	489,4	4,56	
737	A	A	485,44	4,57	
738	A	A	439,37	3,31	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,60 (д, J=37,9 Гц, 1H), 8,33 (д, J=23,9 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,00 (т, J=54,0 Гц, 1H), 4,42 (с, 1H), 4,01 (с, 1H), 2,47-2,31 (м, 2H), 2,23 (д, J=10,9 Гц, 1H), 2,12-1,97 (м, 2H), 1,77-1,17 (м, 5H), 0,95-0,83 (м, 1H)
739	A	C	486,52	2,16	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,65 (д, J=45,0 Гц, 1H), 8,34 (д, J=23,5 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,45 (с, 1H), 4,01 (с, 1H), 3,72 (с, 1H), 3,45 (с, 1H), 3,10 (д, J=11,3 Гц, 1H), 2,82 (д, J=12,1 Гц, 3H), 2,36 (с, 1H), 2,28-1,25 (м, 16H)
740	A		447,53	3,98	1H ЯМР (300 МГц, MeCD) δ 8,73 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,25 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,89-4,8 (м, 1H), 3,02-2,95 (м, 2H), 2,86 (д, J=0,5 Гц, 1H), 2,65 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,46 (д, J=12,2 Гц, 1H), 2,03-1,98 (м, 1H), 1,9-1,8 (м, 1H), 1,78-1,68 (м, 1H), 1,5-1,3 (м, 2H), 0,95 (т, J=7,3 Гц, 3H) и 0,0 (с, TMC)
741	A		470,46	3,82	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,18 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,1 Гц, 1H), 5,77 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,60 (с, 1H), 3,73 (дд, J=10,1, 6,3 Гц, 6H), 2,30-2,15 (м, 1H), 2,04-1,86 (м, 1H), 1,85-1,50 (м, 6H)

742	A		470,49	3,7	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,30 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,38 (с, 1H), 4,55-4,36 (м, 1H), 3,71 (д, J=3,1 Гц, 3H), 3,68 (д, J=3,2 Гц, 3H), 2,16-2,01 (м, 2H), 2,00-1,72 (м, 3H), 1,71-1,41 (м, 2H), 1,39-1,18 (м, 1H)
743	A	A	419,34	2,86	
744	A	A	419,34	2,61	
745	A	A	447,5	3,8	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,70 (д, J=18,1 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,38 (д, J=10,4 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,42 (с, 3H), 2,95 (д, J=15,2 Гц, 3H), 2,25 (д, J=11,8 Гц, 1H), 2,09 (с, 2H), 1,98-1,39 (м, J=62,5 Гц, 5H)
746 (рацемическая смесь диастереомеров 1 по отношению 1-OH к циклогексильному кольцу см. **755**)	A	A	422,48	3,6	
747	A	A	448,48	3,42	
748	A		448,5	3,51	
749	A	A	422,47	3,6	
750	A	A	447,36	3,07	
751	A	A	433,35	2,88	
752	A	A	447,36	2,78	
753	A	A	454,4	3,32	
754	A	C	406,35	3,16	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,70 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,37-4,57 (м, 49H), 2,42 (дд, J=13,3, 4,2 Гц, 2H), 2,15 (д, J=10,4 Гц, 1H), 2,07-1,87 (м, 3H), 1,77 (дд, J=18,1, 8,6 Гц, 3H)

755 (рацемическая смесь диастереомеров 2 по отношению 1-OH к циклогексильному кольцу см.**746**)	A	C	406,35	3,03	
756	A	A	472,45	2,24	
757	A	A	399,52	3,29	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 9,00 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,52 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,33 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,69 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,54-4,32 (м, 1H), 4,18-3,99 (м, 1H), 3,88 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,44 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,13 (д, J=10,9 Гц, 1H), 1,97 (т, J=13,6 Гц, 2H), 1,77-1,28 (м, 4H)
758	A	A	427,4	3,26	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,71 (дд, J=14,6, 2,9 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,42 (т, J=11,9 Гц, 1H), 3,95 (т, J=11,6 Гц, 1H), 2,39 (д, J=12,1 Гц, 1H), 2,27-2,12 (м, 1H), 2,03 (д, J=10,0 Гц, 2H), 1,95 (с, 1H), 1,70 (д, J=13,1 Гц, 1H), 1,61-1,18 (м, 8H)
759	A	A	460,48	2,15	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,72 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,57-8,44 (м, 1H), 8,38 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,45 (с, 1H), 4,00 (с, 1H), 3,86 (д, J=8,5 Гц, 1H), 2,97-2,80 (м, 7H), 2,47 (с, 1H), 2,22 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,06 (д, J=11,1 Гц, 2H), 1,84-1,19 (м, 9H)
760	A	A			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,35 (ушир.с, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2 Гц, 1H), 8,2-8,17 (м, 2H), 6,97 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,6-4,54 (м, 1H), 4,5 (ушир.с, 1H), 3,58-3,48 (м, 2H), 2,57 (с, 1H), 2,33-2,227 (м, 2H), 1,76-1,69 (м, 2H), 1,61-1,59 (м, 1H), 1,43-1,32 (м, 2H)

761	A	A			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,35 (ушир.с, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2 Гц, 1H), 8,2-8,17 (м, 2H), 6,97 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,6-4,55 (м, 1H), 4,5 (ушир.с, 1H), 3,58-3,5 (м, 2H), 2,56 (с, 1H), 2,33-2,227 (м, 2H), 1,76-1,69 (м, 2H), 1,61-1,59 (м, 1H), 1,43-1,32 (м, 2H)
762	A	A	406,35	3,23	
763	A	A	406,35	3,06	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,70 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,37-4,57 (м, 49H), 3,38-3,26 (м, 26H), 2,42 (дд, J=13,3, 4,2 Гц, 2H), 2,15 (д, J=10,4 Гц, 1H), 2,07-1,87 (м, 3H), 1,77 (дд, J=18,1, 8,6 Гц, 3H)
764	A	A	420,36	3,2	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,70 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,39 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,30 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,91-4,77 (м, 27H), 3,77 (с, 3H), 3,38-3,26 (м, 39H), 2,45 (дд, J=13,2, 3,8 Гц, 2H), 2,20 (д, J=9,8 Гц, 1H), 2,06 (с, 1H), 2,00-1,82 (м, 3H), 1,82-1,23 (м, 5H)
765	A	A	453,38	3,34	
766	A	A	449,41	3,4	
767	A	A	487,42	3,56	
768	A	A	486,46	2,24	
769	A	C	415,5	2,75	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,84 (с, 1H), 8,31 (с, 2H), 6,99 (с, 1H), 4,42 (с, 1H), 4,08 (с, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,42 (с, 3H), 2,40 (с, J=20,9 Гц, 1H), 2,26-1,85 (м, J=27,0 Гц, 3H), 1,79-1,20 (м, 4H)
770	A	A	469,44	3,22	ЯМР 1H (MeOH-d4): 9,0 (с, 1H), 8,6 (м, 2H), 8,3 (м, 2H), 8,1 (с, 1H), 4,5 (м, 1H), 4,1 (м, 1H), 3,9 (с, 3H), 1,3-2,6 (м, 10H)
771	A	A	472,45	2,21	
772	A	A	455,43	2,97	
773	A	A	451,4	3,31	ЯМР 1H (MeOH-d4): 8,7 (с, 1H), 8,5 (с, 1H), 8,3 (с, 1H), 8,2 (д, 1H), 4,7 (с, 1H), 4,15-4,5 (м, 4H), 3,7 (т, 1H), 2,4 (м, 1H), 2,2 (м, 1H), 2,0 (т, 2H), 1,2-1,8 (м, 4H)

774	A	C	472,45	2,21	ЯМР 1H (MeOH-d4): 8,7 (д, 2H), 8,3 (д, 2H), 4,4 (м, 1H), 3,6-4,0 (м, 3H), 3,3 (с, 3H), 2,9 (м, 3H), 2,0-2,5 (м, 6H), 1,2-1,8 (м, 4H)
775	A	A	435,34	3,21	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,40 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,03 (д, J=5,6 Гц, 1H), 2,71 (дт, J=13,2, 6,7 Гц, 1H), 2,55 (дт, J=18,3, 9,2 Гц, 1H), 2,26 (с, 3H), 0,90-0,67 (м, 2H), 0,58 (д, J=13,5 Гц, 1H), 0,53-0,37 (м, 2H), 0,37-0,18 (м, 1H).
776	A	A	392,34	2,9	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,40 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,03 (д, J=5,6 Гц, 1H), 2,71 (дт, J=13,2, 6,7 Гц, 1H), 2,55 (дт, J=18,3, 9,2 Гц, 1H), 2,26 (с, 3H), 0,90-0,67 (м, 2H), 0,58 (д, J=13,5 Гц, 1H), 0,53-0,37 (м, 2H), 0,37-0,18 (м, 1H)
777	C	C	410,32	2,37	
778	A	A	507,53	3,54	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,72 (дд, J=4,9, 2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22-8,09 (м, 2H), 7,45 (дд, J=16,1, 8,1 Гц, 1H), 6,85 (д, J=11,9 Гц, 1H), 4,51-4,41 (м, 1H), 4,32-4,16 (м, 2H), 3,84-3,71 (м, 2H), 3,60 (с, 1H), 3,26 (д, J=2,6 Гц, 3H), 2,70-2,56 (м, J=22,6 Гц, 1H), 2,45 (с, 1H), 2,17-1,92 (м, 2H), 1,77-1,41 (м, 4H), 1,33-1,11 (м, 2H)
779	A	A	433,42	3,22	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,72 (д, J=2,2 Гц, 2H), 8,48 (с, 2H), 8,34 (дд, J=23,7, 3,9 Гц, 3H), 4,99 (д, J=5,4 Гц, 3H), 4,88 (с, 1H), 4,85-4,67 (м, 32H), 3,44-2,95 (м, 44H), 2,29 (дд, J=13,5, 4,1 Гц, 3H), 2,11 (д, J=9,5 Гц, 2H), 2,04-1,80 (м, 7H), 1,76 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,2 Гц, 4H)
780	A	A	487,36	3,57	
781	A	A	394,32	2,81	
782	A	A	424,5	3,96	
783	A	A	456,39	2,9	
784	A	A	473,41	3,29	
785	A	A	461,44	3,59	
786	A	A	419,34	3,01	

787	A	A	382,399	2,47	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,36 (с, обмен с D_2O, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,18 (д, J=4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=7,2 Гц, обмен с D_2O, 1H), 4,27 (ушир.с, 1H), 2,15-2,06 (м, 6H), 1,75-1,69 (м, 2H)
788	A	A	362,399	2,68	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,34 (с, обмен с D_2O, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,13 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,5 (д, J=6 Гц, обмен с D_2O, 1H), 4,42 (ушир.с, обмен с D_2O, 1H), 4,04 (т, J=3,6 Гц, 1H), 3, 88 (с, 1H), 1,89-1,6 (
789	A	A			1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,90 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,42 (д, J=5,1 Гц, 2H), 7,85 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,22 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,34-3,17 (м, 7H) и 2,09-1,26 (м, 9H) м.д.
790	A	A	406,49	3,87	1H ЯМР (300,0 МГц, $CDCl_3$) δ 14,46 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,96 (т, J=1,6 Гц, 1H), 7,34 (д, J=11,5 Гц, H), 4,59 (д, J=3,1 Гц, 1H), 3,94 (с, 2H), 2,04-1,70 (м, 8H), 1,68 (м, 2H) и 0,00 (с, H) м.д.
791	A	A	434,38	3,26	
792	A	A	434,38	2,9	
793	A	A	406,5	3,69	1H ЯМР (300,0 МГц, $CDCl_3$) δ 9,47 (с, 1H), 8,93 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,06 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,28 (с, H), 4,85 (с, 1H), 4,75 (м, 1H), 4,01-3,97 (м, 2H), 3,07 (с, 1H), 2,50 (м, 2H), 2,30 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,89-1,79 (м, 4H), 1,36 (м, 3H) и 0,99 (с, 1H) м.д.
794	B	A	449,48	3,9	
795	A	A	432,39	3,86	1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,80 (1H, с), 8,25 (1H, с), 8,0 (1H, с), 7,95 (1H, с), 5,2 (1H, м), 4,25 (2H, кв.), 1,95-1,45 (8H, м), 1,25 (3H, с), 1,15 (3H, т) м.д.
796	A	A	446,45	3,12	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,73 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,31 (ушир.с, 1H), 4,34 (м, 1H), 2,60-2,56 (м, 1H), 2,27 (м, 1H), 2,08 (м, 3H) и 1,89-1,78 (м, 3H) м.д.

797	A	A	450,5	3,86	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,30 (с, 1H), 8,73 (т, J=2,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,14 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,29 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,79-4,65 (м, 2H), 4,37 (с, 1H), 3,23-3,14 (м, 2H), 2,02 (дд, J=40,1, 10,3 Гц, 1H), 1,91-1,64 (м, 7H), 1,59-1,44 (м, 3H), 1,19 (д, J=10,6 Гц, 3H).
798	A	A	446,34	3,37	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,67 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,31 (ушир.с, 1H), 4,47 (м, 1H), 4,21 (м, 1H), 2,41 (м, 1H), 2,22 (м, 1H), 2,10-1,90 (м, 3H), 1,72 (м, 2H) и 1,50 (м, 1H) м.д.
799	A	A	433,43	3,01	
800	A	A	433,42	2,66	
801 (рацемическая смесь диастереомеров 1, см. **802**)	A	A	461,44	3,35	
802 (рацемическая смесь диастереомеров 2, см. **801**)	A	A	461,44	2,81	
803	A	A	461,44	2,94	
804	A	A	404,3	3,45	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,84 (с, H), 8,61 (с, H), 8,36 (с, H), 8,30 (д, J=5,1 Гц, H), 5,57 (с, H), 3,5 (1H, M), 1,97-1,3 (м, 8H), 0,93 (с, 3H). м.д.
805	A	A	403,34	2,98	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,85 (д, J=2,4 Гц, H), 8,22 (д, J=2,3 Гц, H), 8,16 (с, H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, H), 7,86 (с, H), 3,48 (д, J=7,0 Гц, H), 2,80 (с, H), 2,15 (с, H), 2,0 (с, H), 1,86 (квин, J=3,3 Гц, H), 1,80 (с, H), 1,74 (с, H), 1,44 (с, H).

806	A	A	417,36	3,1	1H ЯМР (300,0 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01 (с, H), 8,77 (д, J=2,4 Гц, H), 8,21 (д, J=2,4 Гц, H), 8,06-7,96 (м, H), 3,44 (с, H), 3,42 (д, J=4,0 Гц, H), 3,41 (т, J=4,0 Гц, H), 2,19-1,66 (м, H), 1,97 (с, H) и 1,56 (с, H) м.д.
807	A	A	431,37	3,24	
808	C	A	392,34	2,9	
809	A	A	392,34	2,9	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 13,10 (с, 1H), 9,20 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,93-8,67 (м, 2H), 8,49 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,39-8,30 (м, 0H), 4,78 (с, 1H), 3,54 (с, 1H), 3,17 (с, 2H), 2,51 (с, 4H), 2,02-1,63 (м, 3H), 1,46 (дд, J=41,3, 11,6 Гц, 3H), 1,18 (с, 3H).
810	A	A			1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21-8,18 (м, 2H), 8,10 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,84-5,70 (м, 1H), 5,07-5,00 (м, 2H), 4,27 (т, J=4,0 Гц, 1H), 3,50 (д, J=7,2 Гц, 3H), 2,39 (д, J=8,3 Гц, 3H), 2,32-2,07 (м, 2H) и 1,82-1,08 (м, 5H) м.д.
811	A	A	447,36	3,18	
812	A	A	447,36	2,7	
813	A	A	447,36	2,79	
814	A	A			1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,92 (с, 1H), 9,02-8,88 (м, 2H), 8,64 (с, 1H), 8,41 (с, 2H), 4,29 (с, ушир. 1H), 4,00-3,35 (м, 8H) и 2,17-1,27 (м, 10H) м.д.
815	A	A	433,35	2,92	
816	A	A	406,29	3,24	
817	A	A	439,3	1,48	
818	A	A	465,34	1,73	
819	A	A	505,3	1,47	
820	A	A	493,3	2	
821	A	A			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,34 (с, обмен с D_2O, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,14 (д, J=4 Гц, 1H), 7,54 (д, J=6,8 Гц, обмен с D_2O, 1H), 4,71-4, 66 (м, 1H), 4,59 (д, J=3,2 Гц, обмен с D_2O, 1H), 4,27 (ушир.с, 1H), 2,23-2,20 (м, 1H), 1,98-1,57 (м, 10H)

822	A	A			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,34 (с, обмен с D_2O, 1H), 8,73 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,15 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,2 Гц, обмен с D_2O, 1H), 4,75 (д, J=3,6 Гц, обмен с D_2O, 1H), 4,49-4,44 (м, 1H), 4,22-4,21 (м, 1H), 2,34-1,50 (м, 8H)
823	A	A	448,39	3,67	
824	A	A	448,39	3,05	
825	A	A	404,3	3,38	
826	A	A	404,3	3,38	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,34 (с, H), 8,74 (д, J=2,3 Гц, H), 8,33 (д, J=2,3 Гц, H), 8,28 (д, J=1,6 Гц, H), 8,17-8,12 (м, H), 4,34 (с, H), 4,29 (с, H), 3,89 (с, H), 3,55 (д, J=6,3 Гц, H), 3,32 (с, H), 2,50 (с, H), 2,29 (с, H), 1,95-1,90 (м, H), 1,82 (д, J=6,6 Гц, H), 1,76 (с, H), 1,67 (с, H), 1,55 (с, H), 1,44-1,42 (м, H), 1,31 (с, H), 1,23 (с, H), 1,17 (с, H), 1,07 (с, H), 0,84 (д, J=6,9 Гц, H) и -0,00 (д, J=1,0 Гц, H) м.д.
827	A	A	404,37	2,72	
828	A	A	377,37	1,9	
829	A	A	470,4	2,95	
830	A	B	392,34	2,98	MeOD d4: 8,8 (д, 1H); 8,5 (с, 1H); 8,4 (д, 1H); 8,3 (д, 1H); 4,5 (дд, 1H); 3,6 (дд, 1H); 3,3 (дд, 1H); 2,3 (м, 2H); 2,1 (м, 1H); 1,9 (м, 1H); 1,6 (прибл., т, 2H); 1,3 (м, 1H)
831	A	A	392,34	2,98	MeOD d4: 8,8 (д, 1H); 8,5 (с, 1H); 8,4 (д, 1H); 8,3 (д, 1H); 4,5 (дд, 1H); 3,6 (дд, 1H); 3,3 (дд, 1H); 2,3 (м, 2H); 2,1 (м, 1H); 1,9 (м, 1H); 1,6 (прибл., т, 2H); 1,3 (м, 1H)
832	A	A	376,34	2,94	MeOD d4: 8,8 (д, 1H); 8,65 (с, 1H); 8,45 (д, 1H); 8,35 (д, 1H); 4,2 (дд, 1H); 3,4 (дд, 1H); 2,2 (м, 2H); 2,0 (м, 1H); 1,6 (м, 4H); 1,2 (д, 3H)
833	B	A	376,34	2,94	MeOD d4: 8,8 (д, 1H); 8,65 (с, 1H); 8,45 (д, 1H); 8,35 (д, 1H); 4,2 (дд, 1H); 3,4 (дд, 1H); 2,2 (м, 2H); 2,0 (м, 1H); 1,6 (м, 4H); 1,2 (д, 3H)

834	A	A	442,37	3,25	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19–8,18 (м, 2H), 7,31 (д, J=7,1 Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,26 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,58 (с, 1H), 3,87–3,74 (м, 2H), 2,50 (квин, J=1,8 Гц, H), 2,01–1,80 (м, 3H), 1,74–1,50 (м, H) и –0,00 (ТМС) м.д.
835	A	A	442,37	2,84	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,30 (с, 1H), 8,76 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,19–8,13 (м, H), 7,44 (д, J=7,6 Гц, H), 5,22–5,17 (м, 2H), 4,48–4,45 (м, 1H), 3,80 (тд, J=15,9, 7,4 Гц, H), 3,18 (д, J=5,2 Гц, 2H), 2,51 (с, H), 2,09 (д, J=11,4 Гц, 1H), 2,03 (с, 1H), 1,92–1,80 (м, 1H), 1,70 (т, J=12,3 Гц, H), 1,70–1,60 (м, 3H), 1,42 (дд, J=9,9, 12,9 Гц, 1H), 1,26 (дд, J=11,5, 22,0 Гц, 1H) и –0,00 (с, H) м.д.
836	A	A	483,39	3,37	
837	A	A	483,39	2,93	
838	A	C	388,37	4,02	
839	A		433,4	3,69	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,83 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,38 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,26 (д, J=5,6 Гц, 1H), 3,49–3,14 (м, 3H), 2,68 (с, 0H), 2,19 (д, J=14,2 Гц, 1H), 2,09 (д, J=13,0 Гц, 1H), 1,96 (с, 4H), 1,76 (с, 2H), 1,49 (д, J=41,9 Гц, 3H)
840	A		438,32	3,68	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,29 (с, 1H), 8,78 (дд, J=2,4, 6,6 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=0,8, 4,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,83–4,78 (м, 1H), 4,52 (т, J=3,6 Гц, 1H), 2,97–2,82 (м, 2H), 2,58 (д, J=1,4 Гц, 3H), 2,19–1,81 (м, 3H), 1,72–1,57 (м, 2H), 1,54–1,32 (м, 1H) и 1,31–1,12 (м, 2H) м.д.
841	A	A	390,5	2,97	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,8 (ушир.с, обмен с D_2O, 1H), 8,68 (ушир.с, 1H), 8,40–8,38 (м, 2H), 4,59–4,57 (м, 1H), 2,36–2,11 (м, 4H), 2,11–2,06 (м, 1H), 1,92–1,79 (м, 2H), 1,46–1,44 (м, 2H)

842	A		454,37	3,47	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,06 (с, 1H), 9,35 (д, J=6,4 Гц, 1H), 9,10 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 4,67 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,41-3,25 (м, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,29 (д, J=11,8 Гц, 1H) и 2,08-1,35 (м, 8H) м.д.
843	A	A	525,43	3,58	
844	A	A	525,43	3,09	
845	A		449,41	3,36	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,36 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 4,25 (ушир.с, 1H), 4,14-3,79 (м, 3H), 3,44 (с, 3H), 2,38 (ушир.с, 1H), 2,17 (ушир.с, 1H), 2,09-1,92 (м, 2H), 1,79-1,29 (м, J=62,8 Гц, 4H)
846		A	390,399	2,91	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,61 (ушир.с, обмен с D_2O, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,41-8,30 (м, 3H), 3,54-3,43 (м, 2H), 2,74-2,68 (м, 1H), 2,46-2,42 (1H), 2,15-2,08 (м, 2H), 1,82 (ушир.с, 3H), 1,57-1,47 (м, 2H)
847		A	389,35	3,79	
848		A	376,399	2,79	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,6 (ушир.с, обмен с D_2O, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,40-8,30 (м, 3H), 4,65-4,60 (м, 1H), 3,01-2,93 (м, 1H), 2,28-1,95 (м, 4H), 1,86-1,72 (м, 2H)
849		A	390,399	2,89	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,90 (ушир.с, обмен с D_2O, 1H), 9,20 (ушир.с, обмен с D_2O, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,44 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,39 (д, J=2 Гц, 1H), 3,56-3,49 (м, 3H), 2,85-2,80 (м, 1H), 2,01-1,89 (м, 3H), 1,77-1,67 (м, 2H), 1,44-1,39 (м, 1H)
850		A			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,32 (ушир.с, обмен с D_2O, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,14 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,6 (д, J=6,4 Гц, обмен с D_2O, 1H), 4,58-4,53 (м, 1H), 2,27 (д, J=7,2 Гц, 2H), 2,19-1,67 (м, 5H), 1,36-1,29 (м, 1H)
851	A	A	483,39	3,6	
852	A	A	483,39	3,05	
853		A	438,36	3,58	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,29 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,26-8,18 (м, 3H), 7,44 (с, 1H), 5,05-4,30 (м, 2H), 3,08-2,74 (м, 1H) и 2,26-0,92 (м, 12H) м.д.

854	A	A	454,27	2,64	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,30 (с, 1H), 8,79 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,13 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,51 (т, J=3,9 Гц, 1H), 3,01 (с, 3H), 2,24 (д, J=12,3 Гц, 1H), 2,09-1,79 (м, 4H), 1,71-1,41 (м, 3H) и 1,36-1,05 (м, 2H) м.д.
855	A	A	414,35	3	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,33 (с, 1H), 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,41-8,04 (м, 3H), 7,62 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,30 (с, 1H), 3,54-3,06 (м, 3H), 2,67-2,31 (м, 1H), 2,23-1,33 (м, 6H)
856	A	A	424,34	3,63	1H ЯМР (300,0 МГц, $CDCl_3$) δ 8,85 (кв, J=2,3 Гц, H), 8,17 (дд, J=2,3, 21,3 Гц, 2H), 8,00 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,03 (с, H), 4,64-4,55 (м, 1H), 4,38 (дд, J=4,0, 8,3 Гц, 1H), 4,01-3,88 (м, 2H), 2,45-1,90 (м, 4H), 1,51-1,25 (м, 3H) и 0,00 (с, H) м.д.
857	A	A	433,37	3,47	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 13,02 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 9,03 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,71 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,81 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,16-2,99 (м, 2H), 2,09-1,73 (м, 3H), 1,85 (с, 3H), 1,73-1,42 (м, 3H), 1,28 (дд, J=27,5, 10,6 Гц, 2H)
858	A	A	490,36	2,78	
859	A	A	424,41	3,8	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,73 (с, 1H), 8,17 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J=3,7 Гц, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,50 (д, 1H), 4,10-3,80 (м, 2H), 2,21-1,60 (м, 8H) и 0,00 (с, H) м.д.
860	A	A	392,34	2,82	MeOD4: 8,75 (д, 1H); 8,5 (с, 1H); 8,4 (д, 1H); 8,25 (д, 1H); 7,7 (д, 1H); 7,2 (д, 1H); 4,5 (ддд, 1H); 3,65 (д, 1H); 2,35 (с, 1H); 2,1 (м, 1H); 1,85 (м, 2H); 1,6 (м, 3H); 1,35 (с, 3H)
861	A	A	362,33	2,43	MeOD4 8,55 (дд, 1H); 8,2 (д, 2H); 8,0 (д, 1H); 7,7 (д, 1H); 7,2 (д, 1H); 4,2 (ддд, 1H); 3,6, (ддд, 1H); 3,4 (дд, 1H); 2,4 (с, 2H); 2,2 (м, 1H); 2,1 (м, 2H); 1,8 (м, 1H); 1,4 (м, 3H)

862	A	A	442,44	3,77	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,28 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,11 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,41 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 6,22 (т, J=2,0 Гц, 1H), 4,67 (с, 1H, OH), 4,49–4,38 (м, 1H), 4,10 (с, 2H), 2,05–1,80 (м, 2H), 1,72–1,55 (м, 2H), 1,52–1,40 (м, 2H), 1,35–1,14 (м, 2H)
863	A	A	503,42	3,36	
864	A	A	503,42	3,46	
865	A	A	517,43	3,57	
866	A	A	416,33	2,75	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,53 (с, 1H), 8,38–8,30 (м, 2H), 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,40 (ддд, J=11,9, 8,2, 3,9 Гц, 1H), 3,78 (ддд, J=11,9, 8,2, 3,8 Гц, 1H), 2,89 (с, 6H), 2,33 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,21 (д, J=11,4 Гц, 1H), 2,05–1,96 (м, J=6,8, 4,1 Гц, 3H), 1,67–1,33 (м, 4H)
867	A	A	503,35	2,79	
868	A	A	503,35	2,93	
869	A	A	376,28	2,6	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,65 (дд, J=9,6, 2,8 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,17–8,09 (м, 1H), 8,01 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,53 (с, 1H), 3,60 (с, 2H), 1,89 (дд, J=28,7, 12,9 Гц, 3H), 1,74–1,41 (м, 5H), 1,28 (с, 3H)
870	A	A	457	2,84	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,23 (с, 1H), 8,41 (дд, J=9,9, 2,8 Гц, 1H), 8,24 (д, J=13,1 Гц, 2H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,12 (с, 1H), 3,76 (д, J=11,2 Гц, 2H), 3,38–3,15 (м, 3H), 2,35 (дд, J=12,6, 8,6 Гц, 1H), 2,04 (дд, J=25,4, 9,8 Гц, 2H), 1,89–0,99 (м, 10H)
871	A	A	438,34	2,89	
872	A	A	376,28	2,57	
873	A	A	486,46	2,98	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,49 (с, 1H), 8,41 (дд, J=9,0, 2,6 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,55–4,37 (м, 1H), 3,83 (д, J=12,8 Гц, 2H), 3,59–3,43 (м, 2H), 2,50–2,28 (м, 3H), 2,22 (д, J=10,6 Гц, 1H), 2,01 (д, J=11,6 Гц, 2H), 1,74–1,25 (м, 5H), 1,15 (д, J=6,2 Гц, 6H)

874	A	A	486,46	2,9	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,51 (с, 1H), 8,42 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,28 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,46 (с, 1H), 3,95-3,76 (м, J=11,0 Гц, 2H), 3,76-3,61 (м, 2H), 3,61-3,51 (м, 1H), 3,50-3,39 (м, 2H), 2,43-2,28 (м, 1H), 2,22 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,01 (д, J=11,0 Гц, 2H), 1,53 (ддд, J=44,1, 27,8, 15,6 Гц, 4H), 1,32-1,10 (м, 6H)
875	A	A	401,3	3,01	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29-8,26 (м, 2H), 8,17 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,31 (с, 1H), 2,85 (д, J=5,9 Гц, 2H), 2,51 (т, J=1,7 Гц, H), 2,08-1,98 (м, 1H), 1,77-1,64 (м, 4H), 1,50 (д, J=6,3 Гц, 3H) и 0,00 (с, H) м.д.
876	A	A	489,34	2,99	
877	A	A	489,34	2,75	
878	A	A	374,21	1,64	
879	A	A	483,45	2,35	
880	A	A	427,4	2,97	
881	C	C	389,27	2,03	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,79 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,60 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,43 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,52 (с, 3H), 4,29 (с, 1H), 4,08 (д, J=12,6 Гц, 1H), 3,90 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,16-2,95 (м, 2H), 2,17 (д, J=9,7 Гц, 1H), 1,92 (д, J=8,5 Гц, 1H), 1,81-1,57 (м, 2H)
882	A	A	401,3	2,73	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19-8,16 (м, 2H), 7,97 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,69-4,58 (м, 1H), 2,65 (с, 2H), 2,26-1,98 (м, 3H), 1,84 (д, 1H), 1,79-1,73 (м, 1H), 1,67-1,47 (м, 2H), 1,36-1,21 (м, 1H) и 0,00 (ТМС) м.д.
883	A	A	457,38	3,55	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,25 (с, 1H), 8,63-8,02 (м, 4H), 7,62 (дд, J=62,6, 7,2 Гц, 2H), 3,90 (т, J=60,4 Гц, 4H), 2,47-0,73 (м, 15H)
884	E	A	471,39	3,74	
885	A	A	420,24	3,09	

886	A	A	454,26	3,62	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,28-8,24 (м, 2H), 8,17 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,34 (с, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,41 (с, 2H), 3,04 (с, 3H), 2,22 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,12-1,69 (м, 4H) и 1,52 (д, J=8,7 Гц, 3H) м.д.
887	A	C	420,24	3,09	
888 (диастереомер 1, см. **889**)	A	A	420,36	3,93	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,81 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,97 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,50 (с, 1H), 4,28-4,18 (м, 1H), 3,72 (дд, J=4,2, 9,1 Гц, 2H), 2,02 (д, J=6,3 Гц, 1H), 1,89-1,81 (м, 4H), 1,69-1,55 (м, 3H), 1,26-1,20 (м, 4H) и -0,00 (с, H) м.д.
889 (диастереомер 2, см. **888**)	A	A	420,37	3,94	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,47 (дд, J=3,6, 7,6 Гц, 1H), 4,25-4,17 (м, 1H), 2,10 (дд, J=3,7, 13,4 Гц, 1H), 1,91-1,77 (м, 3H), 1,69-1,50 (м, 4H), 1,20 (д, J=9,4 Гц, 2H) и -0,00 (ТМС) м.д.
890	A	A	472,42	3,6	
891	A	A	456,4	3,82	
892	A	A	472,41	3,69	
893	A	A	486,42	3,6	
894	A	A	486,44	3,6	
895	A	A	442,42	3,7	
896	A	A	500,42	3,77	
897	A	A	458,42	3,48	
898	A	A	472,42	3,51	
899	A	A	401	3,6	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,30 (с, 1H), 8,41 (дд, J=9,8, 2,9 Гц, 1H), 8,24 (д, J=9,7 Гц, 2H), 8,13 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,71 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,73 (с, 1H), 2,22-1,91 (м, 4H), 1,82 (д, J=11,1 Гц, 2H), 1,29 (ддд, J=54,3, 34,3, 10,3 Гц, 4H), 0,97 (т, J=7,6 Гц, 3H)

900	A	A	413	3,56	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,23 (с, 1H), 8,40 (дд, J=9,9, 2,9 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,13 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,02 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,72 (с, 1H), 2,22-1,73 (м, 4H), 1,62-1,04 (м, 5H), 0,75-0,53 (м, 4H)
901	A	A	442,37	2,97	
902	A	A	472,43	3,41	
903	A	A	472,48	3,65	
904	A	A	472,38	2,72	
905	A	A	472,38	2,61	
906	A	A	472,38	2,67	
907	A	A	486,4	2,88	
908	A	A	457,35	2,53	
909	A	A	499,38	2,62	
910	A	A	486,4	3,02	
911	A	A	506,29	2,57	
912	A	A	460,35	2,79	
913	A	A	456,39	2,98	
914	A	A	486,4	2,79	
915	A	A	456,39	2,98	
916	A	A	500,41	3,1	
917		A	454,34	2,54	
918		A	508,34	3,38	
919		A	470,4	1,59	
920		A	384,34	1,74	
921		A	488,38	1,92	
922		A	481,4	1,79	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,44-8,41 (м, 2H), 8,32 (дд, J=1,6, 2,7 Гц, 1H), 8,24 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,42 (т, J=11,8 Гц, 1H), 3,79 (т, J=11,6 Гц, 1H), 3,65 (тд, J=10,2, 4,7 Гц, 2H), 3,54 (квин, J=1,6 Гц, 1H), 2,97 (дт, J=12,5, 4,2 Гц, 1H), 2,34 (д, J=10,7 Гц, 1H), 2,21 (д, J=12,1 Гц, 1H), 2,03-1,87 (м, 4H) и 1,79-1,23 (м, 7H) м.д.
923		A	499,38	1,57	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,53 (дд, J=2,8, 9,6 Гц, 1H), 8,18-8,08 (м, 2H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,25 (дт, J=15,2, 4,8 Гц, 1H), 4,04 (д, 2H), 3,83-3,68 (м, 1H), 2,80 (дд, J=2,5, 25,7 Гц, 2H), 2,46-2,35 (м, 2H), 2,21 (д, J=10,7 Гц, 1H), 1,97 (с, 1H), 1,80-1,75 (м, 2H), 1,63-1,29 (м, 3H) и 1,22 (д, J=4,8 Гц, 4H) м.д.

924		A	403,34	1,77	
925		C	398,35	1,75	
926		A	472,38	2,08	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,76 (д, J=2,4 Гц, H), 8,44-8,38 (м, H), 8,27 (д, J=5,6 Гц, H), 4,87 (д, J=5,1 Гц, H), 4,64-4,56 (м, H), 3,38-3,19 (м, H), 2,65 (с, H), 2,46 (с, H), 2,42 (с, H), 2,16 (с, H), 2,07 (т, J=12,0 Гц, H), 2,00 (с, H), 1,88 (кв, J=6,6 Гц, H), 1,88 (с, H), 1,70 (с, H) и 1,61 (д, J=12,8 Гц, H) м.д.
927		C	420,36	1,8	
928		A	420,36	1,79	
929			431,19	1,82	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,85 (д, J=2,4 Гц, H), 8,22 (д, J=2,3 Гц, H), 8,15 (с, H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, H), 7,70 (д, J=8,0 Гц, H), 7,64 (с, H), 5,49 (с, H), 5,01 (с, H), 4,95 (с, H), 4,88 (с, H), 4,56-4,47 (м, H), 3,53 (д, J=1,7 Гц, H), 3,35-3,17 (м, H), 3,07 (с, H), 2,66 (с, H), 2,36 (с, H), 2,13 (д, J=9,6 Гц, H), 2,02-1,98 (м, H), 1,89 (с, H), 1,83-1,77 (м, H), 1,73-1,68 (м, H), 1,63 (с, H), 1,49-1,42 (м, H), 1,36 (с, H), 1,28 (с, H), 1,20-1,07 (м, H) и 0,01 (д, J=3,3 Гц, H) м.д.
930			417,19	1,84	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,86 (д, J=2,4 Гц, H), 8,26-8,22 (м, H), 8,15 (с, H), 8,03-7,98 (м, H), 7,67 (с, H), 7,62 (с, H), 5,47 (д, J=10,7 Гц, H), 5,09 (д, J=6,6 Гц, H), 5,01 (с, H), 4,88 (с, H), 4,61 (с, H), 4,52 (дд, J=7,1, 15,2 Гц, H), 4,52 (с, H), 3,72 (с, H), 3,66 (с, H), 3,60 (д, J=7,1 Гц, H), 3,54-3,43 (м, H), 3,34 (с, H), 3,31 (квин, J=1,6 Гц, H), 3,08 (т, J=1,7 Гц, H), 2,76-2,71 (м, H), 2,13 (д, J=12,7 Гц, H), 2,01 (д, J=8,5 Гц, H), 1,83-1,76 (м, H), 1,72-1,67 (м, H), 1,63 (с, H), 1,42 (с, H), 1,37 (д, J=6,5 Гц, H), 1,29-1,15 (м, H), 0,98 (с, H), 0,83 (с, H), 0,20 (с, H), 0,07 (с, H), 0,00 (ТМС) и -0,20 (с, H) м.д.
931			494,39	2,04	
932	A	A	416,44	2,93	
933	A	A	453,4	1,5	
934	A	A	476,09	1,92	

935	A	A	478,08	1,89	
936	A	A	460,1	1,76	
937	A	A	474,6	2,02	
938	A	A	388,11	1,87	
939	A	A	392,41	2,42	
940			490,1	2,04	
941			472,13	1,79	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,70 (д, J=2,2 Гц, H), 8,51-8,43 (м, H), 8,33 (с, H), 8,10 (д, J=5,6 Гц, H), 4,77 (с, H), 4,63-4,53 (м, H), 4,15 (д, J=4,5 Гц, H), 3,98-3,90 (м, H), 3,84 (т, J=5,0 Гц, H), 3,63-3,53 (м, H), 3,48-3,41 (м, H), 3,21 (с, H), 3,16 (с, H), 3,11 (с, H), 2,82 (с, H), 2,65 (с, H), 2,49 (д, J=9,8 Гц, H), 2,13-1,90 (м, H), 1,86-1,72 (м, H), 1,67 (с, H), 1,62-1,51 (м, H), 1,33 (дд, J=6,5, 17,5 Гц, H) и -0,00 (ТМС) м.д.
942			466,2	1,66	
943			456,13	1,92	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 12,44 (с, H), 8,49-8,46 (м, H), 8,33 (с, H), 8,23 (д, J=5,6 Гц, H), 7,31-7,25 (м, H), 7,19 (д, J=7,9 Гц, H), 7,12 (с, H), 7,07 (т, J=7,2 Гц, H), 4,90 (д, J=12,9 Гц, H), 4,81 (д, J=6,3 Гц, H), 4,75 (с, H), 4,69 (с, H), 4,60 (т, J=11,1 Гц, H), 4,58 (с, H), 4,23 (с, H), 4,06 (д, J=8,5 Гц, H), 3,72 (с, H), 3,54 (с, H), 3,44-3,39 (м, H), 3,32-3,25 (м, H), 3,18 (т, J=1,7 Гц, H), 3,15 (с, H), 3,08-3,07 (м, H), 2,98 (с, H), 2,65 (с, H), 2,47 (д, J=12,5 Гц, H), 2,05 (кв, J=11,9 Гц, H), 2,00 (с, H), 1,91-1,83 (м, H), 1,73 (д, J=9,7 Гц, H), 1,64 (с, H), 1,56 (д, J=12,6 Гц, H), 1,45 (с, H), 1,37 (д, J=6,9 Гц, H), 0,20 (с, H), 0,07 (с, H), 0,01 – -0,02 (м, H), -0,20 (с, H), -2,49 (с, H) и -2,71 (с, H) м.д.
944			482,1	1,93	
945	A	A	402,399	2,23	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,35 (ушир.с, обмен с D_2O, 1H), 9,18 (ушир.с, обмен с D_2O, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,15 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,38 (ушир.с, 1H), 3,01 (д, J=10 Гц, 1H), 2,8 (с, 1H), 2,58 (с, 1H), 1,68 (д, J=9,2 Гц, 1H), 1,56-1,22 (м, 5H)

946	A	A	402,399	1,88	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,15 (ушир.с, обмен с D_2O, 3H), 8,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,17 (д, J=4 Гц, 1H), 7,78 (д, J=6 Гц, 1H), 4,66-4,65 (м, 1H), 2,7-2,65 (м, 2H), 1,72 (д, J=9,6 Гц, 1H), 1,58-1,32 (м, 5H)
947	A	A	402,32	3,42	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,87 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,39 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,30 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,73 (д, J=3,3 Гц, 1H), 3,12 (м, 1H), 2,76 (ушир.с, 1H), 2,56 (д, J=4,2 Гц, 1H), 1,86 (д, J=9,5 Гц, 2H), 1,79-1,49 (комплекс м, 2H) и 1,51 (внедренный д, J=10,4 Гц, 2H) м.д.
948	A	A	417,36	3,11	
949	A	A	417,29	2,99	
950		A	430,41	3	
951	A	A	431,37	2,98	ЯМР 1H (MeOH-d6): 8,7 (с, 1H), 8,5 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,3 (с, 1H), 4,5 (м, 1H), 4,3 (м, 2H), 3,9 (м, 1H), 3,7 (м, 2H), 2,2 (м, 2H), 1,3-2,1 (м, 6H)
952	A	A	430,83	2,83	
953	A	A	430,43	3,17	
954	A	A	444,36	3,33	
955	A	A	458,37	3,58	
956	A	A	429,53	3,15	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,72 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,39 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,54-4,47 (м, 1H), 4,13 (т, J=11,8 Гц, 1H), 3,57-3,45 (м, 2H), 2,42-2,36 (м, 2H), 2,25 (м, 1H), 2,15-2,00 (м, 4H), 1,90-1,59 (м, 4H) и 1,53-1,43 (м, 1H) м.д.
957	A	A	544,4	3,62	
958	A	A	444,4	3,21	ЯМР 1H (MeOH-d4): соответствие со структурой.
959	A	A	431,37	3,21	
960	A	A	431,37	3,24	
961	A	A	431,37	3,05	
962	A	A	431,37	3,09	
963	A	A	445,38	3,39	
964	A	A	445,38	3,16	
965	A	A	415,37	2,9	
966	A	A	415,37	2,9	
967	A	A	415,37	2,64	

968	A	A	415,37	2,72	
969	A	A	415,31	2,94	
970	A	A	431,3	3,16	
971	A	A	431,3	3,01	
972	A	A	415,31	2,94	
973	A	A	415,31	2,95	
974	A	A	416,33	1,79	
975	A	A	415,37	1,82	
976	A	A	415,37	1,72	
977	A	A	399,53	2,17	

Таблица 3

IC_{50}, EC_{50}, ЯМР и ЖХМС данные для соединений фиг. 6

Соед. №	Клетки гриппа, MDCK защита, ATP (Все: IC50: мкМ) (среднее (все))	Клетки гриппа HA(-) 30 час A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 мкМ (среднее (все))	ЖХМС_ Плюс	ЖХМС_ RT	ЯМР
979	A	A	385,48	2,31	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,65 (дд, J=2,8, 9,6 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,14 (дд, J=2,0, 2,5 Гц, 1H), 7,98 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,75-4,65 (м, 1H), 2,64 (с, 2H), 2,20 (д, J=12,6 Гц, 2H), 2,01 (дд, J=3,4, 9,8 Гц, 2H), 1,84-1,75 (м, 1H), 1,63-1,47 (м, 2H), 1,33 (дд, J=3,6, 12,4 Гц, 1H) и 0,00 (ТМС) м.д.
980	A	A	432,26	2,46	ДМСО d6: 12,5 (ушир.с, 1H); 8,75 (д, 1H); 8,65 (д, 1H); 8,3 (м, 4H); 7,7 (м, 2H); 7,2 (ушир.с, 1H); 4,5 (ушир.с, 1H); 2,7 (с, 3H); 2,3 (дд, 1H); 2,0 (м, 2H); 1,8-1,2 (м, 8H); 0,8 (т, 3H)
981	A	A	399,25	1,65	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,52 (с, 1H), 8,46-8,23 (м, 3H), 4,51 (т, J=11,9 Гц, 1H), 3,23 (с, 1H), 3,04 (д, J=7,3 Гц, 3H), 2,44 (с, 2H), 2,25 (д, J=11,9 Гц, 1H), 2,11 (д, J=12,7 Гц, 1H), 2,01-1,80 (м, 2H), 1,72 (д, J=12,4 Гц, 2H), 1,47 (с, 2H), 1,30 (т, J=7,3 Гц, 5H)

982	A	A	399,25	1,64	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,52 (с, 1H), 8,30 (д, J=5,6 Гц, 3H), 4,50 (т, J=12,1 Гц, 1H), 3,48 (с, 2H), 3,35 (с, 2H), 3,04 (кв, J=7,3 Гц, 5H), 2,25 (д, J=3,5 Гц, 4H), 2,02-1,82 (м, 2H), 1,70 (т, J=12,5 Гц, 2H), 1,58-1,35 (м, 3H), 1,30 (т, J=7,3 Гц, 8H)
983	A	A	486,2	1,83	
984	A	A	376,28	1,58	
985	A	A	439,24	1,94	
986	A	A	458,24	1,66	
987	A	A	401,83	2,12	
988	A	A	401,9	1,99	
989	B	A	474,3	1,45	ЯМР 1H (MeOH-d4): 8,3 (м, 2H), 8,1 (с, 1H), 4,4 (т, 1H), 3,8 (т, 1H), 3,6 (м, 4H), 3,4 (м, 4H), 2,3 (м, 1H), 2,2 (м, 1H), 2,0 (м, 2H), 1,3-1,7 (м, 4H)
990	A	A	429,26	1,92	
991	C	C	429,26	1,96	
992	A	A	526,3	1,99	в MeOH-d4
993	A	A	438,21	1,83	
994	A	A	512,3	1,83	ЯМР 1H (MeOH-d4): 8,6 (д, 1H), 8,4 (с, 1H), 8,3 (д, 1H), 8,2 (м, 1H), 4,3 (т, 1H), 3,8 (т, 1H), 3,5-3,6 (м, 3H), 3,1 (м, 2H), 2,8 (т, 1H), 2,3 (м, 3H), 2,2 (м, 2H), 2,0 (м, 2H), 1,85 (м, 1H), 1,3-1,75 (м, 4H)
995	A	A	470,5	2,04	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,41 (дд, J=9,8, 2,9 Гц, 1H), 8,33-8,04 (м, 2H), 7,49 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,21 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,61 (с, 3H), 4,11 (д, J=7,9 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,66-3,42 (м, 1H), 2,18-1,90 (м, 2H), 1,87-1,69 (м, 2H), 1,58-0,68 (м, 8H)
996	A	A	470,49	2,23	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,41 (дд, J=9,8, 2,9 Гц, 1H), 8,32-8,04 (м, 2H), 7,49 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,22 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,61 (с, 3H), 4,09 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,66-3,41 (м, 1H), 2,17-1,89 (м, 2H), 1,78 (дд, J=10,3, 7,1 Гц, 2H), 1,65-0,69 (м, 8H)
997	A	A	526,3	2	
998	C	C	526,3	2	

999	A	A	508,28	2,09	
1000	A	A	476,22	1,86	
1001	A	A	467,27	1,94	
1002	A	A	481,28	2,2	
1003	A	A	526,39	2,29	
1004	A	A	543,41	1,45	
1005	A	A	541,49	1,57	
1006	A	A	526,39	2,25	
1007	A	A	526,39	2,25	
1008	A	A	429,45	2,64	$CDCl_3$: 9,6 (м, 1H); 8,5 (дд, 1H); 8,25 (м, 2H); 8,1 (д, 1H); 4,8 (приблизительно т, 1H); 4,5 (м, 1H); 3,4 (м, 1H); 2,8 (с, 3H); 2,6 (м, 1H); 2,25 (м, 1H); 1,9 (м, 3H); 1,5-1,0 (м, 5H)
1009	A	A	443,7	2,81	$CDCl_3$: 9,4 (м, 1H); 8,6 (дд, 1H); 8,25 (ушир.с, 2H); 8,1 (д, 1H); 4,8 (приблизительно т, 1H); 4,6 (м, 1H); 3,5 (м, 2H); 3,1 (м, 1H); 2,6 (м, 1H); 2,25 (м, 1H); 1,9 (м, 3H); 1,5-1,0 (м, 6H)
1010	A	A	487,29	1,93	$CDCl_3$: 9,6 (м, 1H); 8,5 (дд, 1H); 8,25 (ушир.с, 2H); 8,0 (д, 1H); 4,75 (приблизительно т, 1H); 4,5 (м, 1H); 4,25 (м, 1H); 3,6 (м, 1H); 3,55 (с, 3H); 3,5 (м, 2H); 2,7 (м, 1H); 2,26 (приблизительно т, 1H); 2,0 (м, 3H); 1,9 (м, 3H); 1,5-1,0 (м, 7H)
1011	A	A	473,28	1,79	
1012	A	C	504,06	2,09	
1013	A	A	486,47	2,52	1H ЯМР (d6-ДМСО) 12,10 (с, 1H), 8,48-8,45 (м, 1H), 8,40-8,32 (м, 3H), 6,12 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,27-4,09 (м, 2H), 3,72-3,47 (м, 1H), 3,41-3,11 (м, 2H), 2,17-1,98 (м, 3H), 1,90-1,72 (м, 4H), 1,60-1,37 (м, 2H), 1,32-1,20 (м, 1H)
1014	A	A	441,45	2,07	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,53-8,01 (м, 3H), 7,89 (с, 1H), 7,60 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,33-3,68 (м, 4H), 2,74 (с, 2H), 2,23 (д, J=13,1 Гц, 1H), 2,08-1,73 (м, 3H), 1,70-1,08 (м, 3H)

1015	A	A	527,47	1,38	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,61 (с, 1H), 8,38 (ддд, J=9,6, 8,6, 2,9 Гц, 4H), 6,17 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,20 (д, J=10,5 Гц, 1H), 3,91 (д, J=30,8 Гц, 4H), 3,72–2,96 (м, 11H), 2,37–1,68 (м, 6H), 1,52–1,10 (м, 4H)
1016	A	A	468,42	1,68	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,67 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,49 (дд, J=9,3, 3,8 Гц, 3H), 8,28 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,41 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,67 (с, 1H), 3,57–3,46 (м, 3H), 3,25–3,19 (м, 3H), 2,91–2,61 (м, 2H), 2,51 (дт, J=3,6, 1,8 Гц, 4H), 2,23–1,81 (м, 4H), 1,54–1,37 (м, 2H), 1,32–1,23 (м, 3H)
1017	A	A	429,26	1,84	
1018	A	A	429,26	1,83	
1019	A	A	500,41	1,78	
1020	A	A	514,42	1,91	
1021	A	A	514,42	1,85	
1022	A	A	460,48	1,76	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,8, 2,8 Гц, 1H), 8,29–8,20 (м, 2H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,04 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,37 (с, 1H), 5,19 (с, 1H), 4,11 (д, J=4,5 Гц, 1H), 3,63 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,57–3,40 (м, 2H), 3,23 (ддд, J=18,1, 10,3, 5,4 Гц, 2H), 2,17–2,01 (м, 3H), 1,90–1,74 (м, 2H), 1,52–1,20 (м, 4H)
1023	A	A	499,45	2,15	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,51 (дд, J=2,8, 9,6 Гц, 1H), 8,18–8,15 (м, 2H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,75 (с, H), 4,31–4,19 (м, H), 3,82–3,73 (м, 2H), 3,76 (дд, J=3,6, 11,9 Гц, 1H), 3,54–3,45 (м, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,36 (д, J=11,8 Гц, 1H), 2,22–1,90 (м, 6H), 1,62 (с, H), 1,52–1,24 (м, 4H) и –0,00 (ТМС) м.д.
1024	A	A	427,27	2,07	
1025	A	A	427,27	2,04	
1026	A	A	413,26	1,94	
1027	B	A	413,26	1,9	

1028	A	A	414,34	2,36	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,56 (дд, J=9,2, 2,8 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,37-8,32 (м, 1H), 8,30 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,17 (д, J=6,9 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 2,96 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,19-2,11 (м, 1H), 2,09-2,02 (м, 1H), 1,74 (комплекс м, 9H)
1029	A	A	443,27	1,97	$CDCl_3$: 9,75 (ушир.с, 1H); 8,6 (дд, 1H); 8,25 (д, 1H); 8,23 (с, 1H); 8,15 (д, 1H); 4,8 (д, 1H); 4,6 (м, 1H); 3,5 (м, 3H); 3,1 (м, 1H); 2,75 (ушир.д, 1H); 2,25 (ушир.д, 1H); 2,0 (м, 2H); 1,4 (д, 3H); 1,25 (т, 3H)
1030	A	A	443,27	1,99	$CDCl_3$: 9,75 (ушир.с, 1H); 8,5 (дд, 1H); 8,25 (д, 1H); 8,23 (с, 1H); 8,0 (д, 1H); 4,8 (д, 1H); 4,5 (м, 1H); 3,5 (м, 2H); 3,4 (м, 1H); 2,5 (ушир.д, 1H); 2,1 (ушир.д, 1H); 1,7 (м, 3H); 1,4 (ддд, 1H); 1,2 (м, 6H)
1031	A	A	416,46	1,69	
1032	A	A	510,52	2,1	
1033	A	A	479,39	2,08	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,23 (с, 1H), 8,50-8,46 (м, 1H), 8,42 (дд, J=9,8, 2,8 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=2,7, 1,5 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,73 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,31-7,15 (м, 2H), 6,32 (т, J=5,8 Гц, 1H), 6,14 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,29 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,22-3,97 (м, 1H), 3,57 (д, J=7,7 Гц, 1H), 2,21-2,10 (м, J=11,0 Гц, 1H), 2,07-1,98 (м, 1H), 1,95-1,72 (м, 2H), 1,59-0,88 (м, 4H)
1034	A	A	400,37	2,15	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,58 (дд, J=9,3, 2,8 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,29 (дд, J=2,7, 1,7 Гц, 1H), 8,22 (д, J=5,3 Гц, 1H), 5,10 (д, J=6,9 Гц, 1H), 2,89 (д, J=7,0 Гц, 1H), 2,17 (ушир.с, 1H), 2,03 (ушир.с, 1H), 1,99-1,49 (м, 7H)
1035	A	A	444,42	1,81	

1036	A	A	472,5	1,67	ЯМР 1H (MeOH-d4): 8,4 (м, 2H), 8,25 (м, 2H), 4,4 (м, 1H), 3,8 (м, 2H), 3,6 (м, 2H), 3,4 (м, 2H), 2,35 (м, 1H), 2,2 (м, 1H), 2,0 (м, 2H), 1,8 (м, 2H), 1,15-1,46 (6H)
1037	C	C	470,4	1,72	
1038	A	A	470,4	1,73	
1039	A	A	458,43	1,61	1H ЯМР (300,0 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70 (с, H), 7,28 (с, H), 7,11 (с, H), 5,31 (с, H), 4,17-4,02 (м, H), 3,78 (с, H), 3,73 (кв, J=7,0 Гц, H), 3,49 (с, H), 2,97 (с, H), 2,90 (с, H), 2,65 (с, H), 2,03 (д, J=11,7 Гц, H), 1,87 (с, H), 1,29-1,21 (м, H) и 0,93 (д, J=6,7 Гц, H) м.д.
1040	A	A	428,43	1,67	1H ЯМР (300,0 МГц, $CDCl_3$) δ 10,54 (с, H), 8,53 (дд, J=2,8, 9,4 Гц, H), 8,50 (с, H), 8,25-8,06 (м, H), 7,30 (д, J=10,7 Гц, H), 5,96 (с, H), 5,32 (с, H), 4,95 (д, J=8,0 Гц, H), 4,87 (д, J=6,6 Гц, H), 4,27-4,11 (м, H), 4,02-3,92 (м, H), 3,77 (т, J=6,2 Гц, H), 3,51 (с, H), 2,92 (с, H), 2,73-2,67 (м, H), 2,45-2,37 (м, H), 2,26 (д, J=10,3 Гц, H), 2,18 (д, J=3,9 Гц, H), 2,12 (с, H), 2,06-1,95 (м, H), 1,89 (с, H), 1,87 (кв, J=3,4 Гц, H), 1,73 (д, J=8,6 Гц, H), 1,67 (с, H), 1,63-1,58 (м, H), 1,33-1,26 (м, H), 1,17 (т, J=11,6 Гц, H), 0,94 (д, J=6,6 Гц, H), 0,85-0,68 (м, H), 0,61 (т, J=7,0 Гц, H), 0,62 (с, H) и 0,53 (д, J=7,2 Гц, H) м.д.
1041	A	A	486,46	1,95	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,42 (дд, J=9,2, 2,8 Гц, 1H), 8,40 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,34-8,29 (м, 1H), 8,26 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,43 (дд, J=14,0, 10,0 Гц, 1H), 3,99-3,90 (м, 1H), 3,75 (ддд, J=15,3, 7,6, 3,6 Гц, 2H), 3,40 (д, J=5,3 Гц, 3H), 3,35 (с, 3H), 2,36 (д, J=11,9 Гц, 1H), 2,22 (д, J=12,9 Гц, 1H), 2,04-1,75 (м, 7H), 1,68-1,19 (м, 6H)
1042	A	C	457,5	1,31	
1043	A	A			
1044	A	A	454,53	1,91	

1045	A	A	454,4	1,9	
1046	C	C	479,41	2,08	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,23 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51–8,35 (м, J=8,5, 4,9, 1,7 Гц, 3H), 8,32–8,19 (м, 2H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,63 (дт, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,36–7,25 (м, 1H), 6,27 (т, J=6,0 Гц, 1H), 6,00 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,22 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,17–3,98 (м, J=10,5, 6,4 Гц, 1H), 3,67–3,44 (м, J=7,8 Гц, 1H), 2,16 (д, J=11,3 Гц, 1H), 2,03 (д, J=11,7 Гц, 1H), 1,95–1,70 (м, J=25,5, 11,7 Гц, 2H), 1,53–0,93 (м, J=33,7, 28,1, 12,8 Гц, 4H)
1047	A	A	501,5	1,65	
1048	A	A	396,41	2,17	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 9,07 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,56–8,50 (м, 2H), 8,37 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=8,1, 5,1 Гц, 1H), 5,21 (д, J=6,8 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,00 (д, J=6,6 Гц, 1H), 2,21–2,15 (м, 1H), 2,10–2,05 (м, J=5,8 Гц, 1H), 1,99–1,52 (м, 9H)
1049	A	A	440,62	2	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 9,08 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,55 (дд, J=5,3, 0,8 Гц, 0H), 8,34 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=8,0, 5,4 Гц, 1H), 4,49–4,37 (м, 1H), 3,93–3,81 (м, 1H), 3,67–3,56 (м, 4H), 3,39–3,31 (м, 4H), 2,42 (д, J=11,1 Гц, 1H), 2,17–2,05 (м, J=11,4 Гц, 1H), 1,99 (спрятанный м, 3H), 1,67–1,26 (м, 5H)
1050	A	A	456,57	2,71	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,23 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,8, 2,8 Гц, 1H), 8,22 (ддд, J=28,3, 14,1, 2,7 Гц, 3H), 7,49 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,79 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,20–4,00 (м, 1H), 3,61 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,49–3,36 (м, 1H), 3,17 (д, J=5,2 Гц, 1H), 2,84–2,65 (м, 1H), 2,22–1,72 (м, 5H), 1,48–1,10 (м, 5H), 0,98 (дд, J=6,6, 1,8 Гц, 3H)

1051	A	A	456,44	2,6	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,23 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,42 (дд, J=9,9, 2,9 Гц, 1H), 8,22 (ддд, J=28,6, 14,3, 2,8 Гц, 3H), 7,49 (д, J=7,4 Гц, 1H), 5,79 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,21-3,99 (м, 1H), 3,61 (д, J=7,9 Гц, 1H), 3,40 (дд, J=9,7, 7,3 Гц, 1H), 3,14 (дд, J=17,0, 7,6 Гц, 1H), 2,71 (дд, J=9,7, 8,0 Гц, 1H), 2,20-1,73 (м, 5H), 1,54-1,11 (м, 5H), 0,98 (д, J=6,6 Гц, 3H)
1052	A	A	456,67	2,75	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,23 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,42 (дд, J=9,9, 2,9 Гц, 1H), 8,22 (ддд, J=30,6, 15,3, 2,8 Гц, 3H), 7,49 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,74 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,07 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,88 (дд, J=8,7, 4,5 Гц, 1H), 3,69-3,50 (м, 1H), 3,27-3,24 (м, 1H), 3,17 (т, J=3,7 Гц, 1H), 2,21-1,66 (м, 5H), 1,38 (дд, J=41,1, 29,2 Гц, 5H), 1,04 (д, J=6,2 Гц, 3H)
1053	A	A	456,27	2,65	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,23 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,42 (дд, J=9,9, 2,9 Гц, 1H), 8,22 (ддд, J=27,2, 13,6, 2,8 Гц, 3H), 7,49 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,75 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,26-4,02 (м, 1H), 3,97-3,83 (м, 1H), 3,72-3,53 (м, 1H), 3,31 (с, 1H), 3,16 (с, 1H), 2,15-1,64 (м, 5H), 1,44 (с, 5H), 1,04 (д, J=6,2 Гц, 3H)
1054	A	A	472,42	2,34	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,27 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,9, 2,8 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=2,7, 1,4 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,91 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,11 (с, 1H), 3,90 (д, J=3,0 Гц, 1H), 3,62 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,27 (д, J=4,2 Гц, 2H), 2,11 (д, J=10,4 Гц, 1H), 1,99 (с, 2H), 1,93-1,77 (м, 4H), 1,75 (с, 1H), 1,54-1,21 (м, 5H)
1055	A	A	472,41	2,34	
1056	A	A	486,33	1,89	
1057	A	C	486,4	1,89	

1058	A	A	472,43	2,67	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,46 (дд, J=10,0, 2,8 Гц, 1H), 8,17–7,91 (м, 2H), 4,28–4,08 (м, 1H), 3,88–3,71 (м, 1H), 3,62 (д, J=5,1 Гц, 3H), 3,46–3,32 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,32 (д, J=11,9 Гц, 1H), 2,15 (д, J=12,9 Гц, 1H), 2,03–1,85 (м, 2H), 1,67–1,20 (м, 4H)
1059	A	A	495	2,03	
1060	A	A	508	1,42	
1061	A	A	474	1,89	ЯМР 1H (MeOH-d4): 8,5 (с, 1H), 8,15–8,34 (м, 3H), 4,4 (м, 1H), 3,8 (м, 1H), 3,5 (м, 2H), 3,5 (м, 2H), 3,3 (м, 2H), 2,9 (с, 1H), 2,4 (м, 1H), 2,2 (м, 1H), 2,0 (м, 2H), 1,2–1,5 (м, 4H), 1,1 (т, 3H)
1062	A	A	458	1,68	
1063	A	A	444	1,91	
1064	A	A	504,5	1,91	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,44 (дд, J=2,8, 9,6 Гц, H), 8,14 (т, J=4,5 Гц, H), 8,13 (с, H), 7,98–7,94 (м, H), 7,70 (с, H), 7,06 (с, H), 6,28 (д, J=7,3 Гц, H), 5,49 (с, H), 4,83 (с, H), 4,52 (с, H), 4,22–4,09 (м, H), 3,75 (дд, J=3,8, 11,4 Гц, H), 3,69 (с, H), 3,57–3,30 (м, H), 3,26 (с, H), 3,10 (с, H), 2,99 (с, H), 2,87 (д, J=8,6 Гц, H), 2,36–2,33 (м, H), 2,19 (д, J=12,2 Гц, H), 2,03 (д, J=10,6 Гц, H), 1,95–1,89 (м, H), 1,65 (с, H), 1,61–1,52 (м, H), 1,43–1,13 (м, H) и –0,00 (с, H) м.д.
1065	A	A	486	1,96	
1066	A	A	474	1,82	
1067	A	A	474	1,89	в MeOH-4
1068	A	A	474	1,86	в MeOH-d4
1069	A	A	484	1,99	
1070	A	A	400,39	2,15	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,66 (дд, J=9,6, 2,8 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,98 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,91 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,75–2,63 (м, 1H), 2,18–1,41 (м, 10H)
1071	A	A	400,56	2,15	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,66 (дд, J=9,6, 2,8 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 4,90 (д, J=6,9 Гц, 1H), 2,75–2,64 (м, 1H), 2,15–1,42 (м, 10H)

1072	A	A	537	2,09	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,55 (с, 1H), 8,40 (т, J=3,1 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,33 (т, J=3,7 Гц, 2H), 6,43 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,19 (д, J=7,2 Гц, 1H), 3,66 (д, J=7,4 Гц, 1H), 3,48 (дд, J=13,1, 5,9 Гц, 4H), 3,35–3,25 (м, 1H), 2,67 (д, J=7,0 Гц, 2H), 2,21–1,80 (м, 6H), 1,56–1,22 (м, 4H)
1073	A	A	490	1,99	
1074	A	A	490	2,01	
1075	A	A	458	2,04	ЯМР 1H (MeOH-d4): 8,44 (с, 1H), 8,4 (д, 1H), 8,3 (м, 1H), 8,2 (д, 1H), 4,3–4,4 (м, 2H), 3,8 (м, 1H), 3,2 (кв, 2H), 2,2–2,34 (м, 2H), 2,0 (м, 2H), 1,3–1,6 (м, 4H), 1,1 (м, 8H)
1076	A	A	473	1,33	ЯМР 1H (MeOH-d4): 8,5 (с, 1H), 8,4 (дд, 1H), 8,3 (м, 1H), 8,26 (д, 1H), 4,4–4,45 (м, 1H), 3,8 (м, 1H), 3,5–3,7 (м, 2H), 3,3 (м, 2H), 2,95 (м, 9H), 2,35 (м, 1H), 2,2 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 1,25–1,55 (м, 5H)
1077	A	A	474,43	1,68	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,47–8,25 (м, H), 7,98 (с, H), 4,95 (с, H), 4,89 (с, H), 4,82 (с, H), 4,49–4,40 (м, H), 4,21–4,10 (м, H), 4,01 (с, H), 3,92 (с, H), 3,54 (т, J=1,7 Гц, H), 3,44–3,30 (м, H), 3,07 (т, J=1,6 Гц, H), 2,99 (с, H), 2,87 (д, J=6,6 Гц, H), 2,65 (с, H), 2,51 (кв, J=12,1 Гц, H), 2,36–2,31 (м, H), 2,24–2,04 (м, H), 1,99 (с, H), 1,81 (д, J=11,6 Гц, H), 1,71–1,66 (м, H), 1,61–1,45 (м, H), 1,40–1,37 (м, H), 1,18–1,08 (м, H), 0,19 (с, H), –0,00 (ТМС) и –0,20 (с, H) м.д.
1078	A	A	481	1,91	ЯМР 1H (MeOH-d4): 8,5 (с, 1H), 8,17–8,33 (м, 3H), 4,4 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,6 (м, 2H), 2,7–2,9 (м, 3H), 2,4 (м, 1H), 2,2 (м, 1H), 2,05 (м, 2H), 1,2–1,7 (м, 4H), 0,9 (м, 2H), 0,75 (м, 2H)

1079	A	A	472,37	2,11	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,23 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,9, 2,9 Гц, 1H), 8,30-8,19 (м, 2H), 8,13 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,77 (т, J=6,3 Гц, 1H), 4,66 (с, 1H), 4,20-4,04 (м, 1H), 3,71-3,50 (м, J=7,7 Гц, 1H), 3,30 (кв, J=5,3 Гц, 1H), 3,18 (дд, J=7,8, 4,8 Гц, 2H), 3,04 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,11 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,00 (д, J=9,5 Гц, 1H), 1,88-1,59 (м, 4H), 1,52-1,32 (м, 2H), 1,35-1,18 (м, 5H)
1080	A	A	500	2,01	ЯМР 1H (MeOH-d4): 8,5 (с, 1H), 8,26-8,33 (м, 3H), 4,36 (м, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,9 (м, 1H), 3,75 (м, 2H), 3,3 (м, 2H), 3,2 (м, 2H), 2,4 (м, 1H), 2,2 (м, 2H), 1,8-2,0 (м, 5H), 1,2-1,6 (м, 5H), 1,1 (т, 3H)
1081	A	A	512	1,84	ЯМР 1H (MeOH-d4): 8,4 (с, 1H), 8,25-8,35 (м, 3H), 4,7 (с, 2H), 4,35 (м, 1H), 3,8 (м, 1H), 3,35 (кв, 2H), 2,2-2,3 (м, 5H), 2,0 (м, 2H), 1,3-1,8 (м, 4H), 1,1 (т, 3H)
1082	B	A	498,35	2,69	1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 10,71 (с, 1H), 8,53 (д, J=9,9 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,11 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,87 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,29 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,14 (м, 1H), 3,82 (м, 4H), 3,34 (м, 4H), 2,56 (с, 1H), 2,30 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 1,91 (м 1H), 1,81-1,42 (м, 2H), 1,41-0,87 (м, 7H)
1083	A	A	456,2	2,74	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,33-8,21 (м, 2H), 8,11 (дд, J=9,3, 2,3 Гц, 1H), 4,38 (м, 1H), 3,51 (4H), 3,72 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,30 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 2,02-1,88 (м, 6H), 1,57-1,30 (м, 4H)
1084	A	A	486,46	1,76	
1085	A	A	458,5	2,05	
1086	A	A	444,61	1,87	
1087	A	A	458,56	2,04	

1088	C	C	482,46	2,87	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,40 (д, J=10,0 Гц, 1H), 8,01 (дд, J=17,7, 2,5 Гц, 2H), 4,14 (с, 1H), 3,84-3,53 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,28 (д, J=11,9 Гц, 1H), 2,11 (с, 1H), 2,05-1,76 (м, 6H), 1,61-1,00 (м, 9H)
1089	A	A	424,69	1,77	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 9,32-9,10 (м, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,65-8,59 (м, 1H), 8,39 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=8,1, 5,6 Гц, 1H), 4,53-4,34 (м, 1H), 3,97-3,79 (м, 1H), 2,42 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,11 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,05-1,83 (м, 5H), 1,70-1,33 (м, 4H)
1090	A	A	382,61	1,96	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 9,00 (дд, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 8,46 (дд, J=5,0, 1,4 Гц, 1H), 8,32 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=8,1, 5,0 Гц, 1H), 5,21-5,10 (м, J=6,8 Гц, 1H), 3,01-2,87 (м, J=6,8 Гц, 1H), 2,23-2,12 (м, 1H), 2,06-1,98 (м, 1H), 1,98-1,47 (м, 7H)
1091	A	A	472,25	1,77	
1092	A	A	472,25	1,77	
1093	A	A	488,19	1,9	
1094	A	A	488,19	1,9	
1095	A	A	514,41	2,33	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,27 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,8, 2,8 Гц, 1H), 8,29-8,25 (м, J=1,4 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,23 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,21-3,92 (м, 3H), 3,60 (с, 1H), 3,17 (д, J=5,2 Гц, 2H), 2,11 (д, J=12,4 Гц, 1H), 2,00 (д, J=7,9 Гц, 1H), 1,81 (д, J=10,7 Гц, 2H), 1,62 (д, J=11,8 Гц, 2H), 1,52-1,17 (м, 6H), 1,02 (д, J=9,4 Гц, 8H)
1096	A	A	456,45	2,01	
1097	A	A	488	1,56	

1098	A	A	460,39	2,38	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,27 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,9, 2,8 Гц, 1H), 8,29-8,01 (м, 3H), 7,50 (д, J=7,1 Гц, 1H), 5,84 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,60 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,29-3,99 (м, 1H), 3,72 (дд, J=12,8, 6,6 Гц, 1H), 3,52 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,25-3,05 (м, 4H), 2,19-1,68 (м, 3H), 1,52-1,11 (м, 3H), 1,00 (д, J=6,7 Гц, 3H)
1099	A	A	470,35	2,2	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,42 (дд, J=9,8, 2,9 Гц, 1H), 8,23 (ддд, J=30,4, 15,2, 2,7 Гц, 2H), 7,54 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,50 (д, J=10,5 Гц, 2H), 4,25-3,95 (м, 1H), 3,62 (дд, J=12,4, 6,7 Гц, 2H), 3,25-3,03 (м, 2H), 2,19-0,90 (м, 10H)
1100			474	1,55	
1101	A	A	502,5	1,76	
1102	A	A	571,14	1,65	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,8, 2,9 Гц, 1H), 8,29-8,25 (м, J=2,8, 1,5 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,97 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,20-4,08 (м, J=5,2 Гц, 1H), 4,08-3,98 (м, 2H), 3,97-3,86 (м, J=11,5, 8,4 Гц, 1H), 3,30-3,23 (м, 1H), 3,17 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,07 (д, J=5,4 Гц, 1H), 2,18-2,07 (м, J=11,8 Гц, 1H), 2,06-1,93 (м, J=10,5 Гц, 1H), 1,92-1,74 (м, 6H), 1,76-1,63 (м, 2H), 1,42 (дд, J=23,4, 11,6 Гц, 2H), 1,35-1,15 (м, 3H), 0,81 (дд, J=13,3, 6,8 Гц, 6H)
1103	A	A	486	1,72	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,36 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,23 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,11 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,13 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,24-2,98 (м, 4H), 2,27-2,20 (м, 1H), 2,01 (д, J=11,5 Гц, 3H), 1,81 (д, J=11,6 Гц, 2H), 1,63-0,93 (м, 11H)

1104	A	A	490,43	1,59	1H ЯМР (300 МГц, d6-ДМСО) 12,70 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,26 (д, J=17,1 Гц, 1H), 6,02 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,37 (с, 1H), 5,19 (с, 1H), 4,33 (с, 1H), 4,13 (с, 3H), 2,27 (с, 1H), 2,10 (с, 3H), 1,77 (с, 5H), 1,48-1,14 (м, 6H)
1105	A	A	474,4	1,5	ЯМР 1H (MeOH-d4): 8,5 (с, 1H), 8,25-8,33 (м, 3H), 4,4 (м, 1H), 4,1 (д, 2H), 3,8 (м, 1H), 3,5 (дд, 2H), 2,3-2,4 (м, 2H), 2,0 (д, 2H), 1,3-1,6 (м, 4H)
1106	A	A	502,43	2,35	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,8, 2,8 Гц, 1H), 8,30-8,05 (м, 3H), 7,54 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,96 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,26-3,93 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,59 (с, 1H), 3,33-3,16 (м, 8H), 1,93 (дд, J=67,2, 22,0 Гц, 4H), 1,60-0,89 (м, 5H)
1107	A	A	502,02	2,38	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,9, 2,8 Гц, 1H), 8,35-8,01 (м, 3H), 7,54 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,96 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,13 (с, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,69-3,44 (м, 1H), 3,28 (д, J=9,4 Гц, 7H), 2,04 (д, J=32,3 Гц, 2H), 1,83 (д, J=8,8 Гц, 2H), 1,33 (дт, J=25,0, 12,2 Гц, 5H)
1108	A	A	516,71	2,2	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,65-7,90 (м, 4H), 7,53 (д, J=6,6 Гц, 1H), 6,29 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,12 (с, 1H), 3,72-2,94 (м, 11H), 2,04 (д, J=30,8 Гц, 2H), 1,72 (д, J=44,2 Гц, 3H), 1,32 (д, J=56,3 Гц, 5H)
1109	A	A	516,41	2,39	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,27 (с, 1H), 8,27 (дд, J=48,0, 38,1 Гц, 4H), 7,55 (с, 1H), 6,36 (с, 1H), 4,12 (с, 1H), 3,81-2,81 (м, 11H), 2,21-1,68 (м, 5H), 1,32 (д, J=53,8 Гц, 6H)
1110	A	A	458,5	2,02	
1111	A	A	472,51	1,72	
1112	A	A	472,45	1,73	
1113	A	A	472,45	1,73	
1114	A	A	487,48	1,64	

1115	A	A	521,5	1,5	ЯМР 1H (MeOH-d4): 8,5 (с, 1H), 8,3-8,35 (м, 3H), 6,37-6,7 (тt, 1H), 4,4 (м, 1H), 3,8 (м, 1H), 3,5-3,75 (м, 5H), 2,18-2,4 (м, 2H), 2,0 (д, 2H), 1,3-1,7 (м, 4H)
1116	B	C	445,45	1,64	
1117	A	A	501,56	2,16	
1118	A	A	486,5	1,68	ЯМР 1H (MeOH-d4): 8,27-8,32 (м, 4H), 4,4 (м, 1H), 3,35 (м, 1H), 2,4-2,64 (м, 2H), 1,8-2,2 (м, 4H), 1,4-1,75 (м, 4H)
1119	A	A	474,24	1,89	
1120	A	A	490,23	2,01	
1121	A	A	490,23	2,01	
1122	A	A	456,26	1,93	
1123	A	A	456,26	1,93	
1124	A	A	472,25	2,06	
1125	A	A	472,19	2,06	
1126	A	A	474,24	1,89	
1127	A	A	492,08	2,82	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,25 (с, 1H), 8,41 (дд, J=9,8, 2,7 Гц, 1H), 8,30-8,05 (м, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,23 (тд, J=6,1, 2,9 Гц, 5H), 6,17 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,80 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,11 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,50 (с, 1H), 2,21-1,66 (м, 4H), 1,28 (дд, J=14,7, 9,7 Гц, 7H)
1128	A	A	458,41	2,87	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,9, 2,9 Гц, 1H), 8,23 (ддд, J=29,2, 15,1, 2,7 Гц, 3H), 7,53 (д, J=7,4 Гц, 1H), 5,97 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,11 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,62 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,15 (дд, J=9,6, 6,3 Гц, 2H), 2,74 (с, 2H), 2,05 (дд, J=27,0, 11,4 Гц, 2H), 1,81 (д, J=11,2 Гц, 2H), 1,55-1,06 (м, 7H), 0,86 (т, J=7,2 Гц, 3H)

1129	A	A	444,41	2,59	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,42 (дд, J=9,8, 2,8 Гц, 1H), 8,23 (ддд, J=30,0, 15,0, 2,7 Гц, 3H), 7,53 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,98 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,35-3,94 (м, 1H), 3,63 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,22-3,02 (м, 2H), 2,75 (с, 2H), 2,05 (дд, J=26,7, 11,8 Гц, 2H), 1,81 (д, J=10,5 Гц, 2H), 1,37 (ддд, J=41,6, 24,7, 8,1 Гц, 6H), 0,79 (т, J=7,4 Гц, 3H)
1130	A	A	444,1	2,6	
1131	A	A	430,07	2,47	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,8, 2,9 Гц, 1H), 8,23 (ддд, J=29,8, 15,3, 2,7 Гц, 2H), 7,53 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,00 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,11 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,62 (д, J=9,3 Гц, 1H), 3,25-3,06 (м, 2H), 2,74 (с, 2H), 2,05 (дд, J=28,7, 11,2 Гц, 2H), 1,81 (д, J=10,5 Гц, 1H), 1,55-1,09 (м, 4H), 0,96 (т, J=7,0 Гц, 2H)
1132	A	A	486,1	2,46	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,8, 2,8 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=32,6, 8,6 Гц, 2H), 7,53 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,90 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,28-3,92 (м, 2H), 3,62 (д, J=7,1 Гц, 1H), 3,45-3,08 (м, 9H), 2,21-1,68 (м, 5H), 1,53-0,89 (м, 6H).
1133	A	A	488,19	1,88	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,36 (дд, J=9,4, 2,6 Гц, 1H), 8,28 (м, 2H), 5,13 (с, 2H), 4,35 (м, 1H), 3,79 (с, 1H), 3,67-3,56 (м, 4H), 3,39-3,32 (м, 4H), 2,33 (м, 1H), 2,16 (м, 1H), 1,98 (м, 2H), 1,69-1,20 (м, 4H)
1134	A	A	442	2,3	ЯМР 1H (MeOH-d4): 8,5 (с, 1H), 8,3 (м, 3H), 4,4 (м, 1H), 3,6 (м, 4H), 2,6 (м, 1H), 1,5-2,3 (м, 12H)

1135	A	A	484,42	2,32	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,23 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,8, 2,7 Гц, 1H), 8,33-8,06 (м, 3H), 7,49 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,15 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,24 (с, 3H), 3,55 (д, J=12,5 Гц, 3H), 2,83 (д, J=12,5 Гц, 2H), 1,99 (с, 2H), 1,72 (ддд, J=33,2, 19,4, 9,2 Гц, 5H), 1,46-1,02 (м, 4H)
1136	A	A	417,48	1,99	
1137	A	A	459,52	2	
1138	A	A	345,16	0,55	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,40 (с, 1H), 8,56-8,13 (м, 2H), 7,89 (с, 2H), 4,37 (с, 6H), 3,21 (д, J=22,3 Гц, 1H), 2,27 (с, 1H), 2,01 (с, 1H), 1,63-1,14 (м, 2H)
1139	A	A	472,32	2,06	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,55 (дд, J=9,8, 2,7 Гц, 1H), 8,08 (м, 2H), 5,12 (м, 2H), 4,19 (м, 1H), 3,80 (м, 1H), 2,33 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 2,06-1,77 (м, 8H), 1,69-1,21 (м, 4H)
1140	A	A	443,53	2,29	1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,91 (с, 1H), 8,51 (дд, J=9,4, 2,8 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=2,6, 1,7 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,07 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,42 (д, J=6,2 Гц, 1H), 5,10-4,92 (м, J=7,8, 3,9 Гц, 1H), 4,48-4,30 (м, 1H), 3,42 (кв, J=11,8, 6,1 Гц, 4H), 2,44 (дт, J=12,9 Гц, 1H), 2,11-1,81 (м, 7H), 1,75-1,46 (м, 3H)
1141	A	A	467,52	1,78	
1142	A	A	403,15	1,7	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,67 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,39 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,32 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,50-4,43 (м, 1H), 3,70-3,63 (м, 1H), 3,31 (квин, J=1,6 Гц, H), 2,47-2,39 (м, 1H), 2,30 (д, J=12,1 Гц, 1H), 2,15-2,08 (м, 2H), 1,70 (кв, J=11,9 Гц, 2H), 1,50-1,14 (м, 2H) и -0,00 (ТМС) м.д.
1143	A	A	387,06	1,45	
1144	A	A	456,07	1,78	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,83 (с, 1H), 8,67-8,09 (м, 4H), 2,67 (с, 3H), 2,18 (дд, J=101,0, 49,9 Гц, 5H), 1,34 (д, J=29,6 Гц, 3H)

1145	A	A			1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,24 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,43 (дд, J=9,8, 2,9 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=2,7, 1,5 Гц, 1H), 8,16 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,50 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,58–4,18 (м, 1H), 3,42–3,32 (м, 1H), 2,11 (д, J=13,1 Гц, 2H), 1,98–1,69 (м, 4H), 1,68–1,14 (м, 4H), 0,92 (т, J=7,4 Гц, 3H)
1146	A	A			1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,25 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,43 (дд, J=9,8, 2,9 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=2,8, 1,5 Гц, 1H), 8,21–8,10 (м, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,48 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,59–4,22 (м, 1H), 3,33–3,20 (м, 4H), 2,31–1,96 (м, 2H), 1,94–1,16 (м, 7H), 0,92 (т, J=7,4 Гц, 3H)
1147	A	A			1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,24 (с, 1H), 8,39 (дд, J=9,8, 2,8 Гц, 1H), 8,32–8,26 (м, 1H), 8,20 (дд, J=9,7, 3,2 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,24 (т, J=22,3 Гц, 1H), 4,37 (с, 1H), 3,47 (д, J=7,8 Гц, 1H), 2,18 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,03–1,14 (м, 9H), 0,96 (т, J=7,3 Гц, 3H)
1148	A	A			1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,30 (с, 1H), 8,39 (дд, J=9,8, 2,9 Гц, 1H), 8,28 (дд, J=2,7, 1,5 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=4,9, 3,0 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,40 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,40 (д, J=8,5 Гц, 1H), 2,14 (д, J=12,7 Гц, 1H), 1,97–1,17 (м, 9H), 1,10–0,80 (м, 3H)
1149	A	A	445,51	2,37	
1150	A	A	457,47	2,47	
1151	A	A	461,51	2,15	
1152	A	A	493,5	2,39	
1153	A	A	443,21	1,99	
1154	A	A			1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,63–8,40 (м, 1H), 8,31–8,03 (м, 2H), 7,99 (дд, J=3,9, 1,1 Гц, 1H), 4,49 (т, J=11,5 Гц, 1H), 3,44–3,25 (м, 3H), 3,22–3,08 (м, 1H), 2,29 (дд, J=40,0, 12,5 Гц, 2H), 2,13–1,16 (м, 8H), 1,00 (кв, J=7,0 Гц, 3H)
1155	A	A	457,28	2,16	
1156	A	A	457,28	2,13	

1157	A	A	443,21	2,11	
1158	A	A	443,41	2,09	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,63-8,40 (м, 1H), 8,23-8,12 (м, 2H), 8,04 (т, J=4,4 Гц, 1H), 4,56 (дд, J=7,7, 3,8 Гц, 1H), 3,64-3,47 (м, 1H), 2,28 (дд, J=13,6, 4,0 Гц, 1H), 2,19-1,46 (м, 9H), 1,01-0,73 (м, 3H)
1159	A	A	457,22	2,25	
1160	A	A	457,22	2,21	
1161	A	A	360,47	1,68	
1162	A	A	430,14	2,5	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,78 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=4,8, 3,4 Гц, 2H), 7,60 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,74 (т, J=6,4 Гц, 1H), 3,64 (д, J=17,5 Гц, 3H), 2,95 (д, J=6,9 Гц, 1H), 2,03-1,30 (м, 11H)
1163	C	C	470,46	1,58	
1164	A	A	470,46	1,65	
1165	A	A	441,64	2,75	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,27 (с, 1H), 8,70-8,02 (м, 3H), 7,63 (дд, J=63,2, 7,4 Гц, 2H), 4,13 (с, 1H), 3,70 (с, 1H), 2,23-0,92 (м, 18H)
1166	A	A	455,65	2,96	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,27 (с, 1H), 8,62-7,97 (м, 3H), 7,59 (дд, J=41,7, 7,6 Гц, 2H), 4,13 (с, 1H), 3,71 (с, 1H), 2,21-0,92 (м, 20H)
1167	C	C	543,6	2,55	
1168	A	C	444,49	1,78	
1169	A	A	486,52	1,74	
1170	A	A	531,57	2,02	
1171	C	A	577,51	2,57	
1172	A	A	501,5	2,16	
1173	A	A	442,29	2,94	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,33 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,78 (дд, J=19,9, 2,5 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,13 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,47-4,21 (м, 2H), 2,12 (с, 2H), 1,76-1,33 (м, J=25,6, 14,7 Гц, 11H), 1,19 (д, J=9,9 Гц, 3H), 1,08 (д, J=7,0 Гц, 1H)

1174	C	C	583,52	1,77	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,49 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,6 Гц, 0H), 8,39 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,19 (д, J=4,1 Гц, 0H), 4,74–4,58 (м, 1H), 4,38 (дт, J=42,8, 21,3 Гц, 2H), 3,84 (дд, J=16,3, 6,7 Гц, 1H), 3,70–3,58 (м, 1H), 3,48 (с, 1H), 3,31 (дт, J=3,2, 1,6 Гц, 6H), 3,02 (с, 1H), 2,61 (т, J=11,7 Гц, 1H), 2,21 (д, J=6,0 Гц, 3H), 2,11–1,86 (м, 5H), 1,86–1,27 (м, 7H), 0,92 (д, J=6,1 Гц, 6H)
1175	A	A	456,35	2,98	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,33 (с, 1H), 8,83 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,13 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,18 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,33 (с, 1H), 4,23–3,97 (м, J=25,1, 15,2 Гц, 1H), 2,05 (ушир.д с, J=34,2 Гц, 2H), 1,91–1,31 (м, 14H), 0,83 (т, J=7,0 Гц, 3H)
1176	A	A	401,17	1,72	
1177	A	A	417,16	1,95	1H ЯМР (300 МГц, d6-ДМСО) δ 12,39 (с, 1H), 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,31 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,51–4,31 (м, 1H), 4,13–3,93 (м, 3H), 3,17 (д, J=5,3 Гц, 1H), 2,11–1,89 (м, 1H), 1,88–1,49 (м, 2H), 1,48–1,13 (м, 2H)
1178	A	A	430,22	2,5	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=4,9, 3,2 Гц, 2H), 7,60 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,73 (т, J=6,3 Гц, 1H), 4,07 (кв, J=5,3 Гц, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,17 (д, J=5,3 Гц, 4H), 2,95 (д, J=6,7 Гц, 1H), 2,02–1,35 (м, 10H)
1179	A	A			1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,24–8,11 (м, 2H), 7,60 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,74 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,07 (кв, J=5,3 Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 2,95 (д, J=6,6 Гц, 1H), 2,06–1,33 (м, 10H)

1180	A	A	467,46	1,8	
1181	A	A	459,09	2,26	1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,24 (с, 1H), 8,02 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,36 (д, J=6,8 Гц, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,74-3,64 (м, 3H), 3,49-3,30 (м, 3H), 2,68 (с, 1H), 2,23 (с, 1H), 2,09 (с, 1H), 1,91 (с, 1H), 1,58 (д, J=13,4 Гц, 2H), 1,22 (дд, J=21,2, 9,9 Гц, 3H)
1182	A	A	486,65	2,05	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,30-8,05 (м, 1H), 7,60 (дд, J=7,3, 2,4 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=5,0, 2,1 Гц, 1H), 4,09 (м, 1H), 3,57 (м, 1H), 3,17 (м, 4H), 1,99 (м, 2H), 1,77 (м, Гц, 4H), 1,56-1,10 (м, 3H)
1183	A	A	416,31	3,04	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,94 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,00 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,92 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,76 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,07 (д, J=23,8 Гц, 2H), 1,89-1,46 (м, 7H)
1184	A	A	416,13	2,26	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,92 (д, 1H), 8,22 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,02 (д, J=4,2 Гц, 1H), 4,94 (д, J=6,9 Гц, 1H), 2,78 (д, J=6,7 Гц, 1H), 2,13-2,02 (м, 3H), 1,93-1,45 (м, 7H)
1185	A	A	360,15	1,71	
1186	A	A	570,68	1,56	
1187	A	A	444,01	2,61	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,74 (с, 1H), 8,76 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,43-8,34 (м, 2H), 4,94-4,84 (м, 1H), 4,08 (ддд, J=7,1, 2,3 Гц, 2H), 3,01 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,05-1,99 (м, 1H), 1,98-1,84 (м, 2H), 1,65 (комплекс м, J=79,2 Гц, 8H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H)
1188	A	A	396,24	1,97	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,49 (ддд, J=27,3, 9,7, 2,9 Гц, 1H), 8,25-8,08 (м, 2H), 8,01 (дд, J=9,2, 4,1 Гц, 1H), 7,73 (дд, J=23,6, 2,3 Гц, 1H), 7,56-7,43 (м, 1H), 6,28 (дт, J=7,3, 2,4 Гц, 1H), 4,73-4,27 (м, 2H), 2,60-1,58 (м, 9H)

1189	C	A	461	4,64	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,01 (ушир.с, обмен с D_2O; 1H), 8,73 (д, J=2 Гц; 1H), 8,23 (д, J=2 Гц; 1H), 8,10 (дд, J=13,6, 4,4 Гц; 2H), 7,29 (ушир.с, обмен с D_2O; 1H), 3,87-3,86 (м, 1H), 3,58-3,52 (м, 2H), 3,35-3,19 (м, 2H), 2,07-1,95 (м, 2H), 1,88-1,70
1190			474,2	2,03	
1191			476,15	2,34	
1192			432,11	2,27	
1193	A	A	500,22	2,04	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,45 (дд, J=9,6, 2,7 Гц, 1H), 8,36-8,18 (м, 2H), 5,17 (т, J=7,1 Гц, 1H), 4,42 (м, 1H), 3,77 (м, 1H), 3,29 (м, 4H), 2,34-2,19 (м, 2H), 2,08-1,84 (м, 4H), 1,74-1,28 (м, 4H), 0,98 (т, J=7,4 Гц, 3H)
1194	B	A	500,28	2,23	
1195			563,24	2,47	в ДМСО-d6 и D_2O обмен
1196	A	A	388,43	1,84	
1197	A	A	415,18	1,96	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,91 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,30 (д, J=6,9 Гц, 1H), 2,86 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,12-2,03 (м, 2H), 1,98-1,64 (м, 6H), 1,63-1,52 (м, 2H)
1198			486,27	1,99	
1199			486,43	2,14	
1200			485,1	2,34	
1201			458,98	2,18	
1202			406,43	1,79	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,08 (с, 1H), 8,73 (ддд, J=7,9, 4,4, 1,5 Гц, 1H), 8,41-7,98 (м, 3H), 7,47 (дд, J=41,7, 7,0 Гц, 1H), 7,19 (ддд, J=14,2, 7,9, 4,7 Гц, 1H), 5,82-5,63 (м, 2H), 4,71 (д, J=73,1 Гц, 1H), 4,31 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,36-1,55 (м, 13H)

1203			490,23	1,99	1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 11,09 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,05 (м, 1H), 7,86 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,32-4,78 (м, 4H), 4,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,84 (с, 1H), 3,74-3,18 (м, 6H), 2,67 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,33-1,75 (м, 7H), 1,48-1,27 (м, 2H), 1,26-0,95 (м, 4H)
1204			457,06	2,04	
1205			417,16	1,77	
1206			429,58	1,94	
1207			431,5	1,94	
1208			429,5	1,85	
1209			456,42	1,88	
1210			472,47	1,75	
1211			486,42	1,88	
1212			396,44	1,94	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,28 (с, 1H), 8,59-8,07 (м, 4H), 7,90-7,36 (м, 3H), 6,25 (дт, J=16,0, 2,0 Гц, 1H), 4,79-4,15 (м, 2H), 2,36 (д, J=8,8 Гц, 1H), 2,19-1,55 (м, 6H), 1,50-1,10 (м, 1H)
1213			480,65	2,16	
1214			411,49	1,74	
1215			460,23	1,91	
1216			444,23	2,15	
1217			430,39	2,26	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,38 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,25 (д, J=3,8 Гц, 1H), 8,22-8,16 (м, J=4,8 Гц, 2H), 7,47 (д, J=31,1 Гц, 2H), 5,23 (т, J=8,1 Гц, 1H), 4,11 (кв, J=5,1 Гц, 1H), 3,17 (д, J=5,2 Гц, 2H), 1,09 (д, J=6,0 Гц, 3H), 0,94 (д, J=6,7 Гц, 3H)
1218			406,18	1,8	
1219			406,44	1,79	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,08 (с, 1H), 8,86-8,63 (м, 1H), 8,39-7,90 (м, 3H), 7,53 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=7,9, 4,7 Гц, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,27 (д, J=10,5 Гц, 2H), 2,89 (с, 1H), 2,79-2,66 (м, 1H), 2,15 (д, J=48,2 Гц, 6H), 1,93-1,17 (м, 4H)

1220			424,44	2,1	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,27 (с, 1H), 8,45 (дд, J=9,8, 2,8 Гц, 1H), 8,30-8,08 (м, 3H), 7,45 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,86 (с, 1H), 4,59 (с, 1H), 2,35-1,94 (м, 7H), 1,81 (д, J=5,5 Гц, 5H)
1221			424,45	2,02	
1222			440,46	2,22	
1223			440,5	2,34	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,35 (с, 1H), 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,40-8,01 (м, 3H), 7,48 (д, J=6,7 Гц, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,59 (с, 1H), 2,35-1,56 (м, 13H)
1224			461,19	2,46	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,56 (с, 1H), 8,72 (т, J=8,2 Гц, 1H), 8,54 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,40 (т, J=7,9 Гц, 1H), 8,33 (т, J=3,4 Гц, 2H), 7,79 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,66 (т, J=8,0 Гц, 1H), 3,81 (кв.д, J=17,5, 5,8 Гц, 2H), 1,78 (тд, J=28,9, 16,0 Гц, 6H), 1,18 (с, 5H)
1225			517,24	2,99	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,44 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,58 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,23 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 4,72 (т, J=8,4 Гц, 1H), 4,17 (д, J=9,2 Гц, 1H), 1,90 (с, 2H), 1,68 (д, J=21,4 Гц, 4H), 1,32-0,95 (м, 5H), 0,84 (с, 9H)
1226			388,5	1,8	
1227			510,23	2,12	
1228			411,67	1,79	MeOD-d4; 8,5 (дд, 1H); 8,26 (с, 1H); 8,25 (дд, 1H); 7,95 (д, 1H); 4,6 (приблизительно д, 1H), 4,25 (м, 1H); 4,25 (м, 1H); 3,3 (м, 4H); 2,75 (м, 2H); 2,5 (приблизительно д, 1H); 2,2 (м, 4H); 1,7 (м, 2H)
1229			416,42	2,29	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,72-8,64 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,32 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,21 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,71 (д, J=6,3 Гц, 1H), 3,67-3,57 (м, 2H), 2,33-2,26 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,78-1,70 (м, 1H), 1,28-1,25 (м, 7H) и 1,19 (с, 3H) м.д.

1230	A	A	443,04	2,48	1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,15 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,08 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,88 (д, J=3,3 Гц, 1H), 3,80 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,68 (с, 1H), 3,26 (д, J=6,4 Гц, 4H), 2,56 (д, J=11,8 Гц, 1H), 2,14 (д, J=12,8 Гц, 1H), 1,99 (д, J=10,3 Гц, 1H), 1,9
1231	A	A	422,5	1,68	ЯМР 1H (MeOH-d4): 8,5 (дд, 1H), 8,15 (м, 2H), 8,0 (д, 1H), 4,2 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 2,3 (д, 1H), 2,2 (д, 1H), 1,9 (м, 2H), 1,2-1,6 (м, 4H)
1232	A	A	450,5	1,8	ЯМР 1H (MeOH-d4): 8,2 (м, 4H), 4,5 (м, 1H), 3,9 (м, 1H), 2,2 (м, 4H), 1,3-1,6 (м, 4H)

Таблица 4

IC_{50}, EC_{50}, ЯМР и ЖХМС данные для соединений фиг. 7

Соед. №	Клетки гриппа, MDCK защита, ATP (Все: IC50: мкМ) (среднее (все))	Клетки гриппа HA(-) 30 час A/PR/8 bDNA (Все: EC50: мкМ) (среднее (все))	ЖХМС_ Плюс	ЖХМС_ RT	ЯМР
1300	D		334	1,8	
1301					(400 МГц, $CDCl_3$): 9,97 (ушир.с, обмен с D_2O, 1H), 8,95 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,15 (д, J=6,0 Гц, 1H), 6,21 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,16 (ушир.с, обмен с D_2O, 1H), 3,45-3,35 (ушир.бугор, 1H), 2,95-2,85 (ушир.бугор, 1H), 2,6-2,4 (ушир.бугор, 3H), 1,98-1,7 (м, 4H), 1,59 (с, 3H), 1,57 (с, 3H), 1,16 (д, J=5,6 Гц, 3H)

1302	B				(400 МГц, $CDCl_3$): 9,95 (ушир.бугор, обмен с D_2O, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,28 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,14 (д, J=6,0 Гц, 1H), 6,19 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,72 (с, обмен с D_2O, 1H), 3,6-3,4 (м, 4H), 2,90-2,80 (м, 2H), 2,1-2,05 (м, 2H), 1,52 (с, 6H)
1303	D		360	2,6	500 МГц, $CDCl_3$: 10,8 (ушир.экс, 1H), 9,12 (д, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,5 (дд, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,24 (м, 2H), 6,3 (д, 1H) 5,62 (дт, 1H), 2,9 (м, 2H), 2,23 (дм, 2H), 2,0 (м, 2H)
1304			360	2,6	500 МГц, $CDCl_3$: 10,8 (ушир.экс, 1H), 9,12 (д, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,5 (дд, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,24 (м, 2H), 6,3 (д, 1H) 5,62 (дт, 1H), 2,9 (м, 2H), 2,23 (дм, 2H), 2,0 (м, 2H)
1305			342	2,3	
1306			342	2,3	500 МГц MeOD-d4: 8,65 (д, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,9 (д, 1H), 7,24 (дд, 2H), 7,13 (м, 4H), 6,5 (д, 1H), 5,65 (м, 1H), 2,8 (м, 3H), 2,2 (м, 1H), 2,08 (м, 1H), 1,9 (м, 3H)
1307	A	A	380,2	3,52	ДМСО d6 12,2 (с, 1H); 8,7 (с, 1H); 8,3 (с, 1H); 8,15 (м, 2H); 7,0 (д, 1H); 5,4 (д, 1H); 4,8 (д, 1H); 4,4 (ушир.с, 1H); 4,1 (ушир.с, 1H); 1,9-1,6 (м, 6H)
1308			370	2,1	500 МГц: MeOD-d4: 8,9 (д, 1H), 8,4 (с, 2H), 8,3 (д, 1H), 7,4 (м, 1H), 2,1 (м, 1H), 1,9 (м, 2H), 1,8 (м, 2H), 1,75 (м, 2H), 1,3 (м, 6H)
1309			326	2,1	
1310			327	0,4	500 МГц, MeOD-d4: 8,75 (дд, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,39 (дд, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,69 (д, 2H), 7,35 (дд, 1H), 7,2 (д, 2H), 4,36 (м, 1H), 3,40 (т, 1H), 3,2 (м, 1H), 2,3 (м, 5H), 2,00 (квин, 1H), 1,7 (м, 4H)
1311			328,3	2	
1312	A	A	328,3	2	

1313	D		330,1	2,25	(300 МГц, $CDCl_3$) 10,68 (ушир.с, 1H), 8,56 (дд, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 4,95 (д, 1H), 4,14 (м, 1H), 2,20 (м, 2H), 1,89-1,31 (м, 7H)
1314	D		362	2,3	
1315	B		360,2	3,05	($CDCl_3$, 300 МГц) 8,76 (д, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,98 (с, 1H), 4, 92 (д, 1H), 4,11 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,21 (м, 2H), 1,89-1,23 (м, 8H)
1316	D				(400 МГц, $CDCl_3$): 9,16 (с, обмен с D_2O, 1H), 9,07 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,30 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,4 Гц, добавление D_2O изменяло на с, 1H), 8,07 (д, J=3,6 Гц, 1H), 5,28 (с, замена на D_2O, 1H), 2,98-2,95 (м, 1H), 1,05-1,00 (кв, 2H), 0,75-0,71 (м, 2H)
1317	B				(400 МГц, $CDCl_3$): 8,98 (с, обмен с D_2O, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,28 (ушир.с, 1H), 8,17 (ушир.с, 1H), 7,98 (с, 1H), 4,42 (д, J=6,4 Гц, добавление D_2O изменяло на с, 1H), 4,20-4,15 (м, 1H), 2,25 (ушир.д, J=11,2 Гц, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,88 (ушир.д, J=12,4 Гц, 2H), 1,78-1,75 (м, J=13,2 Гц, 1H), 1,61-1,50 (м, 2H), 1,33-1,27 (м, 3H)
1318	A	A	312,1	1,96	1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 10,72 (с, 1H), 8,85 (дд, J=1,3, 7,9 Гц, 1H), 8,38 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,05 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=4,8, 8,0 Гц, 1H), 4,97 (д, J=6,5 Гц, 1H), 4,23-4,13 (м, 1H), 2,22-2,18 (м, 2H), 1,91-1,26 (м, 8H)
1319	B		327,1	1,5	1H ЯМР (300 МГц, d4 метанол) 8,24 (д, 1H), 7,99 (с, 1H), 1 7,92 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 4,15 (м, 1H), 2,15 (м, 2H), 1,91-1,26 (м, 8H)
1320	D		360,2	2,3	
1321	D		360,2	2,3	
1322	D		374,2	2,4	
1323	D		362,2	1,5	

1324	D		328,2	2,07	1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 10,84 (с, 1H), 8,91 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29-8,14 (м, 3H), 6,13 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,96 (с, 1H), 3,86 (с, 1H), 2,15-1,48 (м, 10H)
1325	D				(400 МГц, ДМСО-d6): 12,35 (ушир.с, обмен с D_2O, 1H), 8,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, добавление D_2O изменяло на с, 1H), 8,20 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,84 (ушир.д, J=6,4 Гц, обмен с D_2O, 1H), 4,64 (секстет, J=8,0 Гц, добавление D_2O изменяло на квинтет, J=8,0 Гц, 1H), 2,49-2,19 (м, 2H), 2,17-2,10 (м, 2H), 1,80-1,72 (м, 2H)
1326	B				(400 МГц, ДМСО-d6): 12,31 (ушир.с, обмен с D_2O, 1H), 8,75 (ушир.д, J=2,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,13 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,55-7,50 (м, обмен с D_2O, 1H), 4,47-4,40 (м, 1H), 2,06-2,0 (м, 2H), 1,80-1,50 (м, 6H)
1327	D				(400 МГц, ДМСО-d6): 12,87 (д, J=2,4 Гц, обмен с D_2O, 1H), 8,73 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,4 Гц, добавление D_2O изменяло на с, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,90 (ушир.с, обмен с D_2O, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,25-2,20 (м, 2H), 1,95-1,85 (м, 2H), 1,80-1,62 (м, 4H)
1328	A	A			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,49 (с, обмен с D_2O, 1H), 10,1 (с, обмен с D_2O, 1H), 8,72 (ушир.с, 1H), 8,29 (ушир.с, 1H), 8,23-8,20 (м, 2H), 4,70-4,50 (м, 1H), 3,94 (ушир.с, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,32 (с, 2H), 2,19-2,00 (м, 6H)
1329	D		361,2	1,4	
1330	D		361,2	1,4	

1331	D				(400 МГц, ДМСО-d6): 12,30 (с, обмен с D_2O, 1H), 8,66 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,40 (с, обмен с D_2O, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,24 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,03 (д, J=2,8 Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,79-2,73 (м, 2H), 2,45-2,38 (м, 2H), 2,05-1,96 (м, 2H)
1332	D				(400 МГц, ДМСО-d6): 13,11 (с, обмен с D_2O, 1H), 9,22 (с, обмен с D_2O, 1H), 8,62 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,43 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,32 (с, обмен с D_2O, 2H), 8,07 (с, 1H), 4,20-4,17 (м, 1H), 3,15-3,10 (м, 1H), 2,16-2,10 (м, 7H), 1,70-1,59 (м, 4H)
1333	D		342	0,25	(d4-метанол, 300 МГц) 8,88 (д, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,36 (д, 1H), 3,89 (дд, 2H), 3,73-3,59 (м, 2H), 3,02 (дд, 2H), 2,44 (м, 1H), 2,02 (ушир.дд, 2H), 1,80 (м, 1H), 1,59 (м, 1H)
1334	D		377,1	3,863	(400 МГц, ДМСО-d6 + D_2O): 8,64 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,39 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 4,13-4,10 (м, 1H), 3,10-3,0 (м, 1H), 2,10 (ушир.д, J=10 Гц, 4H), 1,66-1,42 (м, 4H)
1335	D		406,1	3,217	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,39 (с, обмен с D_2O, 1H), 8,74 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,60 (с, обмен с D_2O, 1H), 2,25 (д, J=13,2 Гц, 2H), 1,95 (ушир.т, J=11,6 Гц, 2H), 1,59-1,40 (м, 6H)
1336	D		396,1	5,16	(400 МГц, ДМСО-d6): 8,66 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,26 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,59 (д, J=6,8 Гц, обмен с D_2O, 1H), 4,27-4,20 (м, 1H), 1,95 (ушир.с, 2H), 1,81 (ушир.с, 2H), 1,68 (ушир.д, J=11,2 Гц, 2H), 1,54-1,42 (м, 4H).
1337	A	A	411,2	1,166	(400 МГц, ДМСО-d6 + D_2O): 8,67 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,36 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 4,27-4,20 (ушир.с, 1H), 3,50-3,40 (м, 1H), 2,10-1,50 (м, 8H)

1338	D		376,2	2,13	ЯМР 1H ДМСО-d6: 12,6 (с, 1H), 8,9 (с, 1H), 8,4 (м, 3H), 8,0 (м, 1H), 4,8 (ушир.с, 1H), 3,7 (с, 2H), 1,1-1,6 (м, 10H)
1339	D		386,25	2,85	ЯМР 1H ДМСО-d6: 12,7 (с, 1H), 8,7 (м, 1H), 8,4 (м, 4H), 7,6 (м, 2H), 5,5 (ушир.с, 1H), 4,1 (м, 1H), 1,0-2,3 (м, 14H)
1340	A	A	400,3	3,22	
1341	B		355,4	3,1	
1342	A	A	428,2	2,84	
1343	D		375,3	1,39	(d4-метанол, 300 МГц) 8,83 (д, 1H), 8,44 и 8,29 (2с, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,05 (д, 1H), 3,72 (дд, 1H), 3,51 (м, 2H), 2,84-2,64 (м, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,44 (м, 1H), 2,15-1,99 (м, 2H), 1,79 (м, 1H), 1,36 (м, 1H)
1344	A	A	413,3	2,9	
1345	A	A	361,2	1,5	
1346	D		361,2	0,7	
1347	B		358,1	2,1	
1348	D		313,2	2,15	
1349	D		313,2	2	
1350	D		313,2	2,08	
1351	B		327,2	2,15	
1352	D		327,2	2,15	
1353	A	A	327,2	2,19	
1354	B	B	342,2	1,6	
1355	D		313,6	1,04	
1356	B		375,15	1,61	
1357	A		347	1,3	
1358	A	A	363,3	1,3	
1359	B		347,3	1,3	
1360	D		367,3	1,4	
1361	A		369,5	1,53	
1362	C	C	361,3	2,1	
1363	A	A	481,37	3,56	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,77 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,27 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,22 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,58-7,54 (м, 5H), 4,94-4,87 (м, 1H), 4,45 (дд, J=13,1, 30,3 Гц, 2H), 3,78-3,54 (м, 2H), 3,47-3,37 (м, 1H), 2,46-2,40 (м, 1H) и 2,09 (м, 1H) м.д.
1364	A	C	348,11	3,46	

1365	A	A	362,33	3,29	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,71 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,35 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,07 (с, 2H), 2,13 (квин, J=1,5 Гц, H), 1,37-1,33 (м, 2H) и 1,17-1,11 (м, 2H) м.д.
1366	A	A	362,15	3,6	Метанол-d4 8,7 (д, 1H); 8,2 (д, 1H); 8,1 (с, 1H); 8,0 (д, 1H); 7,65 (м, 1H); 4,2 (м, 2H); 2,0-1,6 (м, 6H)
1367	A	A			1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): 12,30 (с, обмен с D_2O, 1H), 9,17 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J=4 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,32 (с, обмен с D_2O, 1H), 3,32 (с, 1H), 1,77-1,61 (м, 8H), 1,30-1,28 (м, 2H)
1368	A	A			1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): 12,33 (с, обмен с D_2O, 1H), 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (д, J=4 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H, частичный обмен с D_2O), 4,60 (с, обмен с D_2O, 1H), 2,25 (ушир.с, 2H), 2,12 (ушир.с, 5H), 1
1369	A	A			1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): 12,33 (с, обмен с D_2O, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,17 (д, J=4,4 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 4,3 (с, 1H), 2,20-1,75 (м, 13H), 1,55 (д, J=12,8 Гц, 2H)
1370	A	A	360,42	3,78	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,35 (с, 1H), 8,66 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,23-8,20 (м, 2H), 7,75 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,45 (д, J=9,4 Гц, 1H), 2,65-2,62 (м, 2H), 2,50 (т, J=1,8 Гц, H), 2,36 (дд, J=12,2, 17,4 Гц, 1H), 2,26-2,20 (м, 3H), 2,07-2,04 (м, 1H), 1,84-1,74 (м, 2H) и -0,00 (с, H) м.д.

1371	A	A			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,32 (с, 1H), 8,78 (ушир.с, 1H), 8,28 (ушир.с, 1H), 8,17 (ушир.с, 1H), 8,13 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8 Гц, обмен с D_2O, 1H), 4,85 (ушир.с, 1H), 2,31-2,25 (м, 1H), 1,87-1,82 (м, 1H), 1,68 (ушир.с, 2H), 1,47 (ушир.с, 1H), 1,29-1,16 (м, 5H), 0,89-0,81 (м, 1H)
1372	A	A			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,33 (с, 1H), 8,77 (д, J=2 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2 Гц, 1H), 8,13 (д, J=4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,85-4,77 (м, 1H), 2,64-2,60 (м, 1H), 2,36-2,34 (м, 1H), 2,22-2,19 (м, 1H), 1,97 (ушир.с, 1H), 1,85-1,84 (м, 1H), 1,72-0,83 (м, 13H)
1373	A	A			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,51 (с, обмен с D_2O, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,32 (д, J=2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 6,96 (с, обмен с D_2O, 1H), 3,03 (с, 2H), 2,47 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,75-1,74 (м, 2H), 1,51 (ушир.с, 5H), 1,35-1,33 (м, 1H)
1374	A	A			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,33 (с, 1H), 8,77 (д, J=2 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,13 (д, J=4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,83-4,79 (м, 1H), 2,64-2,19 (м, 3H), 1,97 (ушир.с, 1H), 1,85-1,83 (м, 1H), 1,72 (дд, J1=11,6, 6,4 Гц, 1H), 1,28 (с, 9H), 1,1 (д, J=7, 3H)
1375	B	C	360,4	3,82	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,53 (с, 1H), 8,63 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,33 (дд, J=2,7, 9,8 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,21 (д, J=3,2 Гц, 1H), 2,65 (д, J=10,3 Гц, 1H), 2,43-2,37 (м, 4H), 2,24 (т, J=9,1 Гц, 1H), 1,82 (т, J=11,6 Гц, 2H) и -0,00 (с, H) м.д.

1376	C	C			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,32 (с, обмен с D_2O, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,29-8,11 (м, 3H), 6,64 (с, обмен с D_2O, 1H), 2,25-2,14 (м, 9H), 1,80-1,70 (м, 6H)
1377	C	C			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,35 (ушир.с, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19-8,17 (м, 2H), 6,79 (д, J=9,6 Гц, частичный обмен с D_2O, 1H), 5,01-4,99 (м, 1H), 1,82-1,79 (м, 3H), 1,66-1,27 (м, 6H), 0,88 (с, 9H)
1378	A	A			400 МГц, ДМСО-d6): 12,32 (с, 1H), 8,74 (д, J=2 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,11 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,19-4,16 (м, 1H), 1,99-1,91 (м, 2H), 1,78-1,48 (м, 5H), 1,15-1,07 (м, 2H), 0,91 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,88 (д, J=7,2 Гц, 3H), 0,71 (д, J=6,8 Гц, 3H)
1379	A	A	358,3	2,91	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,33 (ушир.с, 1H), 8,76 (д, J=2 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2 Гц, 1H), 8,14 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,6 (д, J=5,6 Гц, 1H) 4,37-4,36 (ушир.м, 1H), 3,16 (д, J=5,6 Гц, 1H), 2,69 (ушир.с, 1H), 2,24 (ушир.с, 1H), 1,99 (т, J=12, 1H), 1,6-1,2 (м, 8H)
1380	A	C	403,34	3,1	
1381	A	C	388,37	4,04	
1382	A	A	388,37	4,02	
1383		A	371,34	3,99	
1384		C	388,37	4,26	
1385	A	A	388,37	4,26	
1386	C	C	401,23	3,89	
1387			424,54	3,53	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,30 (с, 1H), 8,68 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,32-8,09 (м, J=19,6, 9,0 Гц, 2H), 7,62 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,77-6,59 (м, 2H), 4,57-4,33 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,21-2,77 (м, 4H), 2,29-2,11 (м, J=14,7 Гц, 1H), 1,87-1,66 (м, J=23,9, 12,0, 5,7 Гц, 1H)

Таблица 5

IC_{50}, EC_{50}, ЯМР и ЖХМС данные для соединений фиг. 8

№	Клетки гриппа, MDCK защита, ATP (Все: IC50: мкМ) (среднее (все))	Клетки гриппа HA(-) 30 час A/PR/8 bDNA EC50 мкМ) (среднее (все))	ЖХМС_ Плюс	ЖХМС_ RT	ЯМР
1400	B		361,44	3,7	1H ЯМР (ДМСО-d6): 1,53 (3H, м), 1,81 (2H, м), 1,98 (1H, м), 2,90 (1H, м), 3,31 (1H, м), 3,43 (1H, м), 3,58 (2H, м), 7,85 (1H, с), 8,30 (2H, д), 8,36 (1H, с), 8,68 (1H, д), 8,84 (1H, с), 12,52 (1H, с)
1401	B		361,44	3,59	1H ЯМР (ДМСО-d6): 1,34 (1H, м), 1,60 (1H, м), 1,92 (2H, м), 2,20 (1H, м), 2,78 (2H, м), 3,24 (3H, м), 3,54 (1H, м), 7,99 (1H, с), 8,23 (1H, м), 8,30 (2H, д), 8,60 (1H, д), 8,70 (1H, с), 12,45 (1H, с)
1402	D		361,44	3,57	1H ЯМР (ДМСО-d6): 1,41 (2H, м), 1,92 (2H, м), 2,08 (1H, м), 2,83 (2H, м), 3,29 (2H, м), 3,44 (2H, м), 7,97 (1H, с), 8,20 (1H, с), 8,25 (1H, с), 8,30 (1H, с), 8,48 (1H, д), 8,71 (1H, с), 12,43 (1H, с)
1403	B		347,4	3,67	1H ЯМР (ДМСО-d6): 1,94 (1H, м), 1,96 (2H, м), 2,14 (1H, м), 3,20 (2H, м), 3,71 (2H, м), 3,83 (1H, м), 7,89 (1H, с), 8,30 (4H, м), 8,69 (1H, с), 8,91 (1H, с), 12,58 (1H, с)
1404			347,4	3,54	1H ЯМР (ДМСО-d6): 1,77 (1H, м), 2,12 (1H, м), 2,77 (1H, м), 3,00 (1H, м), 3,17 (1H, м), 3,34 (2H, м), 3,60 (2H, м), 7,98 (1H, с), 8,23 (1H, д), 8,31 (2H, м), 8,71 (3H, м), 12,53 (1H, с)

1405	D		394,45	5,28	1H ЯМР (ДМСО-d6): 2,04 (4H, м), 2,84 (2H, м), 3,33 (1H, с), 5,61 (1H, м), 7,18 (3H, м), 7,27 (1H, д), 8,00 (1H, д), 8,21 (1H, т), 8,23 (1H, с), 8,26 (1H, с), 8,68 (1H, с), 12,34 (1H, с)
1406			333	3,54	1H ЯМР (CD_3OD): 2,40–2,50 (2H, м), 2,6–2,7 (2H, м), 3,50–3,60 (3H, м), 3,7–3,8 (1H, м), 5,2–5,3 (1H, м), 8,40 (1H, с), 8,50 (1H, м), 8,55 (1H, с), 8,75 (1H, с)
1407			347	3,5	1H ЯМР (ДМСО-d6): 1,80–1,90 (2H, м), 2,1–2,2 (2H, м), 3,05–3,15 (2H, м), 3,4–3,5 (2H, м), 4,30–4,40 (1H, м), 7,65–7,70 (1H, м), 8,30–8,35 (2H, м), 8,40–8,50 (1H, с), 8,60–8,70 (1H, с), 8,75–8,80 (1H, м), 12,0 (1H, с)
1408	A		347,47	3,68	1H ЯМР (ДМСО-d6): 1,66 (1H, м), 1,85 (1H, м), 1,98 (1H, м), 2,11 (1H, м), 2,90 (2H, м), 3,32 (1H, м), 3,47 (1H, м), 4,46 (1H, м), 7,57 (1H, д), 8,31 (3H, м), 8,66 (3H, м), 12,47 (1H, с)
1409	D		348,44	4,42	1H ЯМР (ДМСО-d6): 1,67 (2H, м), 1,96 (2H, д), 3,49 (2H, т), 3,96 (2H, д), 4,30 (1H, м), 7,62 (1H, д), 8,18 (1H, с), 8,22 (1H, с), 8,29 (1H, с), 8,72 (1H, с), 12,36 (1H, с)
1410	A		360,46	5,39	1H ЯМР (ДМСО-d6): 1,17 (5H, м), 1,70 (6H, м), 2,67 (2H, д), 8,27 (1H, с), 8,42 (2H, с), 8,72 (1H, с), 12,57 (1H, с)
1411			374,5	5,47	1H ЯМР (ДМСО-d6): 1,15 (8H, м), 1,28 (2H, м), 1,72 (2H, м), 1,84 (2H, м), 4,23 (1H, м), 7,43 (1H, д), 8,12 (1H, с), 8,18 (1H, с), 8,27 (1H, с), 8,73 (1H, с), 12,32 (1H, с)
1412	A		346,43	5,25	1H ЯМР (ДМСО-d6): 0,85 (1H, м), 1,48 (4H, м), 1,68 (1H, д), 1,81 (2H, м), 2,04 (2H, м), 4,03 (1H, м), 7,49 (1H, д), 8,13 (1H, с), 8,19 (1H, с), 8,29 (1H, с), 8,73 (1H, с), 12,21 (1H, с)

1413			362	4,5	(d6-ДМСО, 400 МГц) 1,23-1,33 (2H, м), 1,72 (2H, д), 1,99-2,04 (1H, м), 3,27 (2H, т), 3,41 (2H, т), 3,85-3,89 (2H, м), 7,80 (1H, т), 8,14 (1H, д), 8,21 (1H, с), 8,28 (1H, д), 8,74 (1H, д), 12,35 (1H, ушир.с)
1414			375	3,95	(d6-ДМСО, 400 МГц) 1,14-1,24 (2H, м), 1,75-1,80 (5H, м), 2,11 (3H, с), 2,75 (2H, д), 3,40 (2H, т), 7,80 (1H, т), 8,13 (1H, д), 8,20 (1H, с), 8,28 (1H, д), 8,73 (1H, д), 12,35 (1H, с)
1415	D		348	3,27	(d6-ДМСО, 400 МГц) 1,66-1,74 (1H, м), 1,99-2,08 (1H, м), 2,67-2,74 (1H, м), 3,49-3,51 (2H, м), 3,58-3,67 (2H, м), 3,73 (1H, т), 3,79-3,84 (1H, м), 7,88 (1H, т), 8,16 (1H, д), 8,22 (1H, с), 8,29 (1H, д), 8,74 (1H, д), 12,36 (1H, ушир.с)
1416	B		347,47	3,54	1H ЯМР ($CDCl_3$/MeOD): 0,83 (2H, м), 1,94 (1H, м), 2,32 (1H, м), 3,00 (1H, м), 3,30 (1H, м), 3,36 (2H, м), 3,46 (1H, м), 3,60 (1H, м), 3,87 (1H, м), 8,15 (1H, с), 8,24 (1H, с), 8,29 (1H, с), 8,68 (1H, с)
1417	D		333,51	5	1H ЯМР (ДМСО-d6): 2,15 (1H, м), 2,30 (2H, м), 3,35 (2H, м), 3,58 (1H, м), 4,77 (1H, м), 7,87 (1H, с), 8,29 (3H, м), 8,81 (1H, с), 8,94 (2H, ушир.с), 12,45 (1H, с)
1418	D		333,4	5	1H ЯМР (ДМСО-d6): 2,17 (1H, м), 2,34 (1H, м), 3,34 (3H, м), 3,58 (1H, м), 4,79 (1H, м), 7,87 (1H, д), 8,27 (3H, м), 8,68 (1H, с), 8,81 (2H, ушир.с), 12,45 (1H, с)
1419	B		403,48	3,18	1H ЯМР (ДМСО-d6): 0,82 (2H, м), 1,11 (1H, м), 1,22 (1H, м), 1,85 (2H, т), 1,98 (3H, с), 2,07 (1H, ушир.с), 3,00 (1H, т), 3,51 (1H, с), 3,83 (1H, м), 4,40 (1H, д), 8,40 (1H, с), 8,44 (1H, д), 8,65 (1H, с), 8,88 (1H, с), 9,20 (1H, ушир.с), 12,91 (1H, с)

Исследование in vivo

Для исследований эффективности мышей линии Balb/c (возраст 4-5 недель) обрабатывали 5×10^3 $TCID_{50}$ общим объемом, равным 50 мкл, путем интраназального закапывания (25 мкл/ноздря) под общей анестезией (кетамин/ксилазин). Неинфицированную контрольную группу обрабатывали средой тканевой культуры (DMEM, 50 мкл общий объем). Для профилактического исследования (фиг. 1) вводили только начальную дозу соединения **514** (100 мг/кг) или разбавителя (0,5% метилцеллюлоза/0,5% твин 80) за 2 часа до инфицирования путем принудительного перорального введения (10 мл/кг) и продолжали вводить дважды в день в течение 5 дней. Для лечебного исследования (фиг. 2) вводили только соединение **588** (200 мг/кг) или разбавитель (0,5% метилцеллюлоза/0,5% твин 80) путем принудительного перорального введения через 24 часа после инфицирования и продолжали вводить дважды в день в течение 10 дней. В течение 21 дней за животными вели наблюдение на предмет выживаемости и строили график кривой выживаемости Каплана-Мейера. Как показано на фиг. 1 и 2, соединения **514** и соединение **588** обеспечили полную выживаемость, которая статистически значимо отличалась от контрольной группы, обработанной разбавителем ($P<0,0001$).

Таблица 6

Модель терапии гриппа на мышах (дозирование @ 48 часов после инфицирования 30 мг/кг по два раза × 10 дней)

Соединения	Процент выживания	Процент потери веса (8 день)
895	100	12,8
936	100	20,9
933	100	28,0
706	75	27,0
967	75	30,9
866	62,5	29,5
968	37,5	32,7

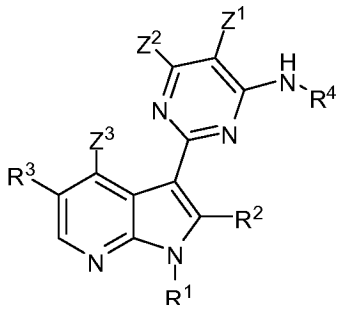
Все ссылки, приведенные в настоящем описании, включены в данный документ в их полном объеме в виде ссылок. Как

используется в настоящем описании, все абревиатуры, символы и оговоренные условия согласуются с теми, которые используются в современной научной литературе. См., например, Janet S. Dodd, ed., *The ACS Style Guide: A Manual for Authors* и *EditorS,* 2nd Ed., Washington, D. C.: American Chemical Society, 1997.

Понятно, что хотя изобретение представлено вместе с подробным его описанием, вышеуказанное описание предназначено для иллюстрации и не ограничивает объем изобретения, которое определено объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации входят в объем следующей формулы изобретения.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное структурной формулой **(IA):**



(IA)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

Z^1 представляет собой -R*, -F, -Cl, -CN, -OR*, $-CO_2R^*$, $-NO_2$ или $-CON(R^*)_2$;

Z^2 представляет собой -R*, -OR*, $-CO_2R^*$, $-NR^*_2$ или $-CON(R^*)_2$;

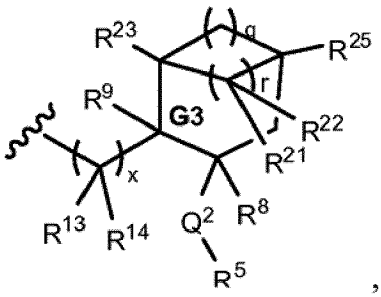
Z^3 представляет собой -H, -OH, галоген, $-NH_2$; $-NH(C_1-C_4$ алкил); $-N(C_1-C_4$ алкил$)_2$, $-O(C_1-C_4$ алкил) или C_1-C_6 алкил, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси и $-O(C_1-C_4$ алкила);

R^1 представляет собой -H, C_1-C_6 алкил, $-S(O)_2-R''$ или $-C(O)OR''$;

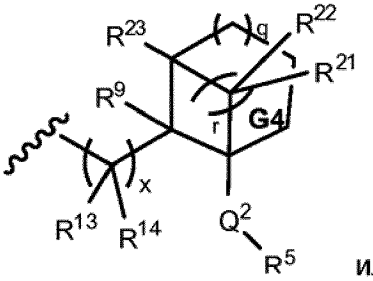
R^2 представляет собой -H; -F; $-NH_2$; $-NH(C_1-C_4$ алкил); $-N(C_1-C_4$ алкил$)_2$; -C=N-OH; циклопропил, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, $-OCH_3$ и $-CH_3$; или C_1-C_4 алкила, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси и $-O(C_1-C_4$ алкила); и

R^3 представляет собой -H, -Cl, -F, -Br, -OH, $-O(C_1-C_4$ алкил), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкил), $-N(C_1-C_4$ алкил$)_2$, -CN или C_1-C_4 алифатическую группу, которая необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси;

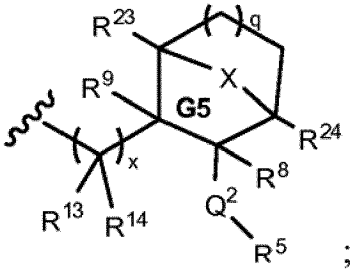
R^4 представляет собой



,



или



;

каждое из колец **G3** **и G4** независимо представляет собой 5-10-членное неароматическое мостиковое кольцо, необязательно дополнительно замещенный одним или несколькими заместителями J^A;

кольцо **G5** представляет собой 5-10-членное неароматическое мостиковое кольцо, необязательно дополнительно замещенное одним или несколькими заместителями J^B;

X представляет собой -O-, -S- или $-NR^g-$;

Q^2 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$; и

каждый из J^A и J^B независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -NCO и Q^1-R^5; или, необязательно, два J^A и два J^B, соответственно, вместе с атомом(ами), к которому(ым) они присоединены, независимо образуют 4-8-членное кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1};

Q^1 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR'-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2-$ или $-NRSO_2NR'-$, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$;

Y^1 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, -

$NRSO_2NR$-, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O$-, $-P(O)_2O$- или $-CO_2SO_2$-;

R^5 представляет собой i) -H; ii) C_1-C_6 алифатическую группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями J^{C1}; iii) C_3-C_{10} неароматическую карбоциклическую или 6-10-членную карбоциклическую арильную группу, каждая необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями J^{C1}; или iv) 4-10-членную неароматическую гетероциклическую или 5-10-членную гетероарильную группу, каждая необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями J^{D1}; или

R^5 вместе с Q^1 необязательно и независимо образует 4-8-членное неароматическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями J^{E1}; и

R^6 и R^7, каждый независимо, представляют собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси, или, необязательно R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими метилами;

R^8 и R^9, каждый независимо, представляют собой -H, галоген, циано, гидрокси, амино, карбокси, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 цианоалкил, C_2-C_6 алкоксиалкил, C_1-C_6 аминоалкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 карбоксиалкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси или C_2-C_6 алкоксиалкокси; или R^8 вместе с Q^2 и R^5 необязательно и независимо образует 5-7-членное неароматическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями J^{E1}; или

R^{13} и R^{14}, каждый независимо, представляют собой -H, галоген или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, гидрокси, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6

цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси;

необязательно, R^{13} и R^{14} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими метилами;

R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} и R^{25}, каждый независимо, представляют собой -H, галоген, -OH, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси;

R^g представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, гидрокси, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси;

R и R’, каждый независимо, представляют собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно и независимо замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси; или, необязательно, R’ вместе с R^5 и атомом азота, к которому они присоединены, образует 5-7-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{D1};

R^* независимо представляет собой i) -H; ii) C_1-C_6 алкильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_3-C_8 неароматического карбоцикла, 5-6-членного неароматического гетероцикла, фенила, 5-6-членного гетероарила, -O(C_1-C_6 алкила) и -C(O)(C_1-C_6-алкила); где каждая из указанных алкильных групп в -O(C_1-C_6 алкил) и -C(O)(C_1-C_6-алкил) необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо

выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси; и где каждый из указанных карбоцикла, гетероцикла, фенила и гетероарила независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями J^{E1}; или iii) C_3-C_8 неароматический карбоцикл или 4-8-членный неароматический гетероцикл, каждый из которых независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями J^{E1}; и

каждый из J^{C1} и J^{D1} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(=NR)R^c$, $-C(=NR)NR^bR^c$, $-NRC(=NR)NR^bR^c$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$, $-NRSO_2NR^cR^b$, $-P(O)(OR^a)_2$, $-OP(O)(OR^a)_2$, $-P(O)_2(OR^a)$ и $-CO_2SO_2R^b$, или, необязательно, два J^{C1} и два J^{D1}, соответственно, вместе с атомом(ами), к которому(ым) они присоединены, независимо образуют 4-8-членное кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями J^{E1};

каждый J^{E1} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, амино, карбокси, амидо, C_1-C_6 алкила, $-O(C_1-C_6$ алкила) и $-C(O)(C_1-C_6$-алкила), где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси; и

R^a независимо представляет собой

i) C_1-C_6 алифатическую группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, амино, карбокси, амидо, $-O(C_1-C_6$ алкила), $-C(O)(C_1-C_6$-алкила), C_3-C_8 неароматического карбоцикла, 4-8-членного неароматического гетероцикла, 5-10-членной гетероарильной группы и 6-10-членной карбоциклической арильной группы; где каждая из указанных алкильных групп в заместителях C_1-C_6 алифатической группы,

представленных R^a, необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси; и где каждая из указанных карбоциклической, гетероциклической, гетероарильной и карбоциклической арильной группы для заместителей C_1-C_6 алифатической группы, представленной R^a, необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями J^{E1};

ii) C_3-C_8 неароматический карбоцикл или 4-8-членный неароматический гетероцикл, каждый из которых необязательно и независимо замещен одним или несколькими заместителями J^{E1};

iii) 5-10-членную гетероарильную или 6-10-членную карбоциклическую арильную группу, каждая из которых необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями J^{E1}; и

R^b и R^c, каждый независимо, представляют собой R^a или -H; или, необязательно, R^b и R^c вместе с атомом(ами) азота, к которому(ым) они присоединены, каждый независимо, образуют 5-7-членный неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями J^{E1};

p независимо равен 1, 2, 3 или 4;

q равен 0, 1 или 2;

x равен 0, 1 или 2; и

r равен 1 или 2; и

при условии, что если каждый Q^2 и Q^3 независимо представляет собой связь, то R^5 представляет собой необязательно замещенную C_3-C_8 неароматическую карбоциклическую группу; необязательно замещенную 6-10-членную карбоциклическую арильную группу; необязательно замещенную 4-8-членную неароматическую гетероциклическую группу; и необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу.

2. Соединение по п.1, где Q^2 независимо представляет собой -O-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR-, $-SO_2-$ или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

3. Соединение по п.2, где Q^2 независимо представляет собой -O- или $-CO_2-$.

4. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой –H.

5. Соединение по п.1, где R^2 представляет собой -H, -F, $-CH_3$, $-CH_2OH$ или $-NH_2$.

6. Соединение по п.5, где R^2 представляет собой -H или $-CH_3$.

7. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой -H, -Cl, -F, -Br, -CN, $-CF_3$, $-O(C_1-C_4$ алкил), -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкил) или $-N(C_1-C_4$ алкил$)_2$.

8. Соединение по п.1, где

Z^1 представляет собой -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-CH_3$ или -CN; и

Z^2 представляет собой -H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

9. Соединение по п.1, где

R^2 представляет собой -H; и

R^3 представляет собой -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$ или $-N(CH_3)_2$.

10. Соединение по п.1, где

Z^1 представляет собой -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-CH_3$ или -CN;

Z^2 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси и $-O(C_1-C_4$ алкила);

Z^3 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси и $-O(C_1-C_4$ алкила);

R^1 представляет собой -H;

R^2 представляет собой -H;

R^3 независимо представляет собой -H, -Cl или -F;

R^6 и R^7, каждый независимо, представляют собой -H или $-CH_3$, или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо;

каждый R^8 независимо представляет собой -H, галоген, циано, гидрокси, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4

гидроксиалкил, C_2-C_4 алкоксиалкил, -O(C_1-C_4 алкил), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкил) или -N(C_1-C_4 алкил)$_2$.

каждый R^9 независимо представляет собой -H или $-CH_3$;

R^{11} и R^{12}, каждый независимо, представляют собой -H или $-CH_3$; и

R^{13} и R^{14}, каждый независимо, представляют собой -H или $-CH_3$, или вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

11. Соединение по п.1, где каждоеиз колец **G3-G5** независимо и необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, C_1-C_6 алкила, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -O(C_1-C_6 алкила), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_6 алкила), -C(O)N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_6-алкила), -OC(O)(C_1-C_6 алкила), -NHC(O)(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)C(O)(C_1-C_6 алкила) и $-CO_2R^b$; где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

12. Соединение по п.11, где каждое из **G3-G5** независимо и необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила), C_1-C_4 алкокси и C_1-C_4 алкила, где каждая из указанных алкильных групп необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси и -O(C_1-C_4 алкила).

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединения по любому из пп.1-12, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное средство или разбавитель.

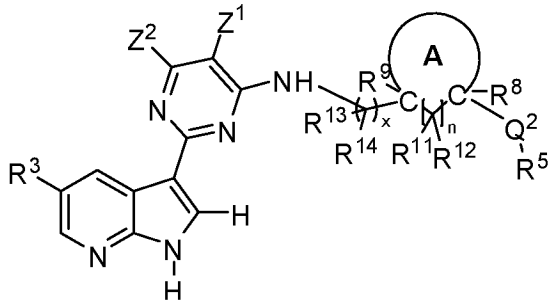
14. Применение любого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, по любому из пп.1-12, в производстве лекарственного средства для уменьшения количества вирусов

гриппа у пациента.

15. Применение любого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, по любому из пп.1-12, в производстве лекарственного средства для лечения гриппа у пациента.

16. Применение любого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, по любому из пп.1-12, в производстве лекарственного средства для ингибирования репликации вирусов гриппа у пациента.

17. Соединение, представленное структурной формулой (**II**):



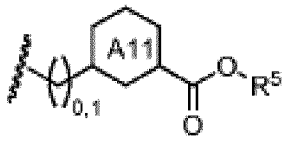
или его фармацевтически приемлемая соль, где

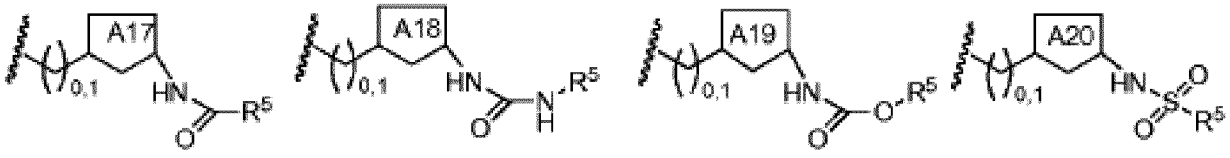
Z^1 представляет собой -F;

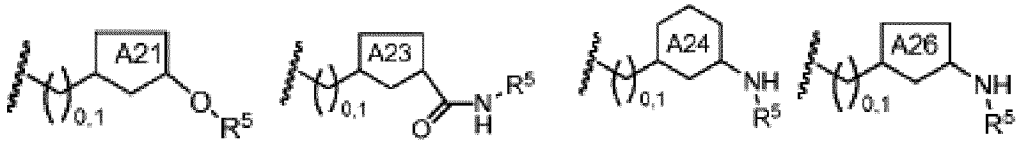
Z^2 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил;

R^3 представляет собой -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$ или $-N(CH_3)_2$;

группа $-[C(R^{13}R^{14})]_x$-кольцо**A**-Q^2-R^5 независимо выбрана из:







где R^5 независимо представляет собой

i) -H;

ii) C_1-C_6-алифатическую группу, необязательно замещенную

одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -O(C_1-C_4 алкила), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 алкила), -OC(O)(C_1-C_4 алкила), -C(O)O(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, C_3-C_8 неароматического карбоцикла, фенила, 4-8-членного неароматического гетероцикла и 5-6-членного гетероарила;

iii) C_3-C_7 неароматический карбоцикл, 4-7-членный неароматический гетероцикл, фенильную группу или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждый из которых необязательно и независимо замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -O(C_1-C_4 алкила), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 алкила), -OC(O)(C_1-C_4 алкила), -C(O)O(C_1-C_4 алкила) и $-CO_2H$;

где каждая из указанных алкильных групп в заместителях R^5 независимо и необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, -CO_2(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси; и

где каждый из указанных карбоцикла, фенила, гетероцикла и гетероарила для заместителей C_1-C_6-алифатической группы, представленной R^5, независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -NH_2, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, -CO_2(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси;

кольцо **A** необязательно дополнительно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -O(C_1-C_4 алкила), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 алкила), -OC(O)(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$ и -CO_2(C_1-C_4 алкила), где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,

гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси;

при условии, что если Q^2-R^5 представляет собой $-OR^5$ или $-NHR^5$, тогда кольца **A21, A25 и A26** дополнительно замещен одним или несколькими заместителями отличными от –H;

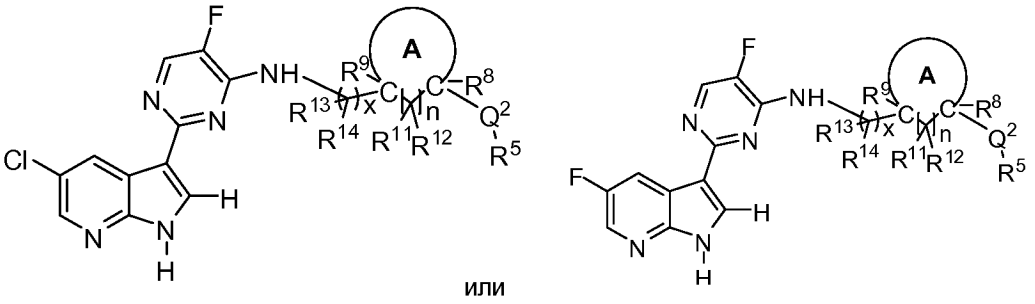
при условии, что если кольцо **A** независимо является 5- или 6-членным, R^1 и R^2 оба представляют собой -H, R^3 представляет собой –Cl, Z^2 представляет собой –H, а Z^1 представляет собой –F, тогда Q^2-R^5 и Q^3-R^5 соответственно не являются –H.

18. Соединение по п.17,

Z^2 представляет собой –H; и

R^3 представляет собой -H, -F или -Cl.

19. Соединение по п.17, где соединение представлено структурной формулой (**XIA**) или (**XIB**):



(**XIA**) (**XIB**)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо **A** представляет необязательно дополнительно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 алкила), $-NH(C_1$-C_2 алкила)$_2$, C_1-C_2 алкила, C_1-C_2 галогеналкила, C_1-C_2 гидроксиалкила, C_2-C_4 алкоксиалкила, C_1-C_2 алкокси, C_1-C_2 гидроксиалкокси, C_1-C_2 галогеналкокси, C_2-C_4 алкоксиалкокси, $-CO_2H$, и $-CO_2(C_1$-C_4 алкила).

20. Соединение по п.88, где x равен 0.

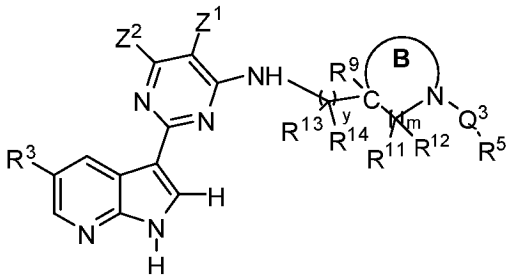
21. Фармацевтическая композиция, содержащая соединения по любому из пп.17-20, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное средство или разбавитель.

22. Применение любого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, по любому из пп.17-20, в производстве лекарственного средства для уменьшения количества вирусов гриппа у пациента.

23. Применение любого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, по любому из пп.17-20, в производстве лекарственного средства для лечения гриппа у пациента.

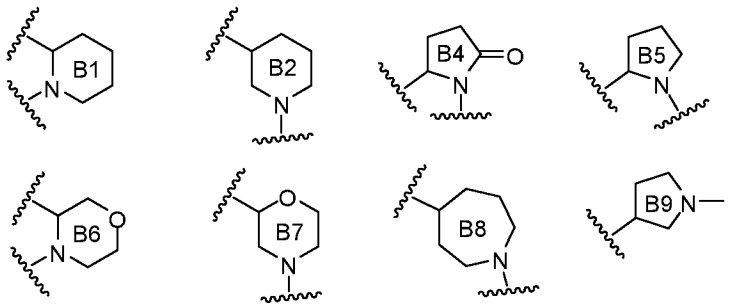
24. Применение любого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, по любому из пп.17-20, в производстве лекарственного средства для ингибирования репликации вирусов гриппа у пациента.

25. Соединение, представленное структурной формулой (**III**):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

B независимо выбирается из:



где кольцо **B** является необязательно и независимо замещенным;

каждый Q^3 независимо представляет собой -C(O)-, $-CO_2-$, -C(O)NR'-, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, -C(O)NRC(O)O- или $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$;

Z^1 представляет собой –H, –F, -Cl, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 алкил, $-O(C_1-C_4$ алкил) или –CN;

Z^2 представляет собой -H, C_1-C_6 алкил, $-O(C_1-C_6$ алкил), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил) или $-N(C_1-C_6$ алкил$)_2$, где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из

группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкил, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси;

R^3 представляет собой –H, -F, -Cl,-Br, -CN, $-CF_3$, $-O(C_1$-C_4 алкил), -OH, $–NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкил), или $-N(C_1$-C_4 алкил)$_2$; (см.стр.54)

где R^5 независимо представляет собой

i) -H;

ii) C_1-C_6-алифатическую группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-O(C_1$-C_4 алкила), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 алкила), $-OC(O)(C_1$-C_4 алкила), $-C(O)O(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, C_3-C_8 неароматического карбоцикла, фенила, 4-8-членного неароматического гетероцикла и 5-6-членного гетероарила;

iii) C_3-C_7 неароматический карбоцикл, 4-7-членный неароматический гетероцикл, фенильную группу или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждый из которых необязательно и независимо замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, $-O(C_1$-C_4 алкила), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 алкила), $-OC(O)(C_1$-C_4 алкила), $-C(O)O(C_1$-C_4 алкила) и $-CO_2H$;

где каждая из указанных алкильных групп в заместителях R^5 независимо и необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 алкила), $-N(C_1$-C_4 алкила)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси; и

где каждый из указанных карбоцикла, фенила, гетероцикла и гетероарила для заместителей C_1-C_6-алифатической группы, представленной R^5, независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -

NH_2, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси;

R^6 и R^7, каждый, независимо, представляют собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, циано, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси, или, необязательно, R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими метилами;

R^{13} и R^{14}, каждый, независимо, представляют собой -H, галоген или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, циано, оксо, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси, или необязательно, R^{13} и R^{14}, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими метилами;

каждый R и R’ независимо представдяет собой –H или C_1-C_6 алкил;

Y^1 независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -NR’-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR’-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR’-, -NRCO_2-, -OC(O)NR’-, -S(O)-, -SO_2-, -SO_2NR’-, -NRSO_2- или -NRSO_2NR’-; (см.п.71)

p имеет значения 1, 2, 3, или 4; и

y имеет значения 0 or 1;

при условии что, если Q^2-R^5 представляет собой –OR^5, тогда **B** дополнительно замещен одним или несколькими заместителями отличными от –H;

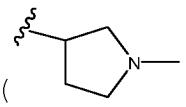
при условии, что если Q^3 представляет собой –C(O)-, тогда R^5 представляет собой замещенную C_1-C_6 алифатическую групу; необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл; необязательно замещенную 6-10-членную карбоциклическую арильную

группу; необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл; или необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу;

при условии, что если Y^1 представляет собой связь, тогда R^5 представляет собой замещенную C_1-C_6 алифатическую группу; необязательно замещенный C_3 -C_8 неароматический карбоцикл; необязательно замещенную 6-10-членную карбоциклическую арильную группу; необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл; или необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу;

при условии, что если Q^2 и Q^3, каждый независимо, представляют собой связь, тогда R^5 представляет собой необязательно замещенный C_3-C_8 неароматический карбоцикл; необязательно замещенную 6-10-членную карбоциклическую арильную группу; необязательно замещенный 4-8-членный неароматический гетероцикл; или необязательно замещенную 5-10-членную гетероарильную группу;

при условии, что если кольцо B независимо является 5- или 6-членным, R1 и R2 оба представляют собой -H, R^3 представляет собой –Cl, Z^2 означает –H, а Z^1 означает –F, тогда Q^2-R^5 и Q^3-R^5 соответственно не являются –H;

а также при условии, что кольцевой фрагмент B-Q3-R5 не является N-метил-3-пирролидинилом ().

26. Соединение по п.25, где R^3 представляет собой -H, –F, -Cl, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, или $-N(CH_3)_2$.

27. Соединение по п.26, где R^3 представляет собой -H, –F или -Cl.

28. Соединение по п.25, где

Z^1 представляет собой –H, –F, -Cl, $-CF_3$, $-CH_3$, или –CN;

Z^2 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, NH_2, NH (C_1-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкил), $-CO(C_1$-C_4 алкил), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4алкил) и C_1-

C_4алкокси.

29. соединеие по п.28, где

Z^1 представляет собой –H, –F, или -Cl;

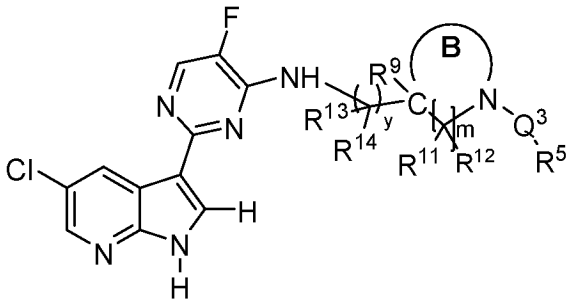
Z^2 представляет собой -H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, NH_2, NH (C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкил), -CO(C_1-C_4 алкил), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4алкил) и C_1-C_4алкокси.

30. Соединение по п.25, где R^{13} и R^{14}, каждый, независимо, представляют собой -H, галоген или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, и C_1-C_6 алкокси.

31. Соединение по п.25, где R^{13} и R^{14}, каждый, независимо, представляют собой -H или C_1-C_4 алкил.

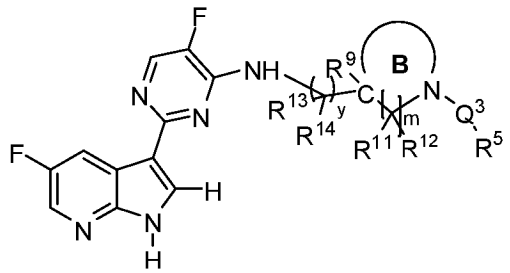
32. Соединение по п.25, где R^6 и R^7, каждый, независимо, представляют собой -H или -CH_3, или вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

33. Соединение по п.25, где соединение представлено структурной формулой (**XIIA**) или (**XIIB**):



XII(A)

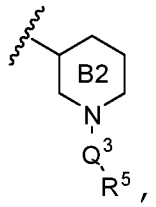
или



XII(B).

34. Соединение по п.25, где x имеет значение 0.

35. Соединение по п.25, где группа (кольцо **B**)-Q^3-R^5 представляет собой



где:

кольцо **B2** необязательно и независимо дополнительно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_2$ алкила), $-N(C_1-C_2$ алкила$)_2$, C_1-C_2 алкила, C_1-C_2 галогеналкила, C_1-C_2 гидроксиалкила, C_2-C_4 алкоксиалкила, C_1-C_2 алкокси, C_1-C_2 гидроксиалкокси, C_1-C_2 галогеналкокси, C_2-C_4 алкоксиалкокси, $-CO_2H$ и $-CO_2(C_1-C_4$ алкила).

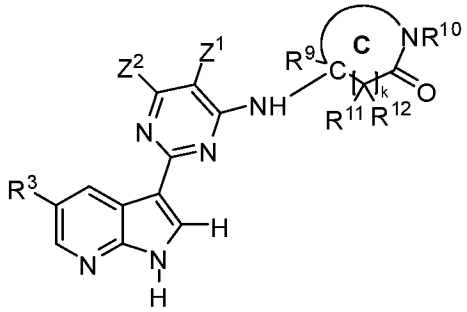
36. Фармацевтическая композиция, содержащая соединения по любому из пп.25-35, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное средство или разбавитель.

37. Применение любого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, по любому из пп.25-35, в производстве лекарственного средства для уменьшения количества вирусов гриппа у пациента.

38. Применение любого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, по любому из пп.25-35, в производстве лекарственного средства для лечения гриппа у пациента.

39. Применение любого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, по любому из пп.25-35, в производстве лекарственного средства для ингибирования репликации вирусов гриппа у пациента.

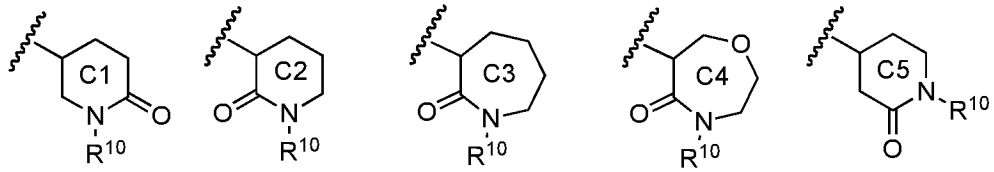
40. Соединение, представленное структурной формулой (**IV**):



(IV)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где кольцо **C** независимо выбрано из:



где каждое из колец **C1-C5** необязательно и независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, C_1-C_4 алкила, -O(C_1-C_4 алкила), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$ и $-CO_2$(C_1-C_4 алкила), где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси;

Z^1 представляет собой –H, –F, -Cl, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 алкил, -O(C_1-C_4 алкил) или –CN;

Z^2 представляет собой -H, C_1-C_6 алкил, -O(C_1-C_6 алкил), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 алкил) или -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкил, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси;

R^3 представляет собой –H, -F, -Cl,-Br, -CN, $-CF_3$, $-O(C_1-C_4$ алкил), -OH, $–NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкил), или $-N(C_1-C_4$ алкил$)_2$;

R^{10} независимо представляет собой -H; или C_1-C_6 алкильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси, C_2-C_6 алкоксиалкокси, C_3-C_8 неароматического карбоцикла, фенила, 4-8-членного неароматического гетероцикла и 5-6-членной гетероарильной группы; где каждая из указанной карбоциклической, фенильной, гетероциклической и гетероарильной группы в заместителях C_1-C_6 алкильной группы, представленных R^{10}, необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, амино, карбокси, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 цианоалкила, C_2-C_6 алкоксиалкила, C_1-C_6 аминоалкила, C_1-C_6 гидроксиалкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси.

41. Соединение по п.40, где R^3 представляет собой –H, -F, -Cl, $-CF_3$,$-NH_2$, $-NH(CH_3)$, или $-N(CH_3)_2$.

42. Соединение по п.41, где R^3 представляет собой –H, -F или –Cl.

43. Соединение по п.40, где

Z^1 представляет собой –H, –F, -Cl, $-CF_3$, $-CH_3$ или –CN;

Z^2 представляет собой –H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкил, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси.

44. Соединение по п.43, где

Z^1 представляет собой –H, –F или –CN;

Z^2 представляет собой –H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси,

оксо, C_1-C_4 алкил, -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO(C_1-C_4 алкила), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

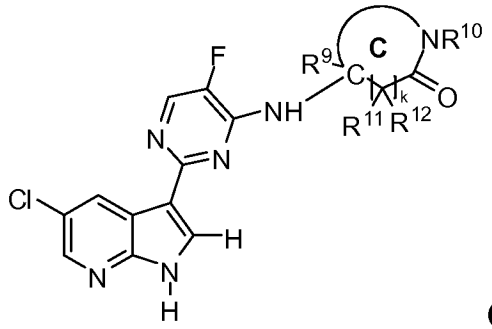
45. Соединение по п.40, где R^{10} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6-алкоксиалкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 аминоалкил или C_1-C_6 цианоалкил.

46. Соединение по п.45, где R^{10} независимо представляет собой -H или C_1-C_6-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, -NH_2, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -OCO(C_1-C_4 алкила), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

47. Соединение по 46, где R^{10} представляет собой -H или C_1-C_6-алкил.

48. Соединение по п.40, где каждое из колец **C1-C5** необязательно и независимо дополнительно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, -NH_2, -NH(C_1-C_2 алкила), -NH(C_1-C_2 алкила)$_2$, C_1-C_2 алкила, C_1-C_2 галогеналкила, C_1-C_2 гидроксиалкила, C_2-C_4 алкоксиалкила, C_1-C_2 алкокси, C_1-C_2 гидроксиалкокси, C_1-C_2 галогеналкокси, C_2-C_4 алкоксиалкокси, -CO_2H и -CO_2(C_1-C_4 алкила).

49. Соединение по п.40, где соединение представлено структурной формулой (**XIII**):



(XIII)

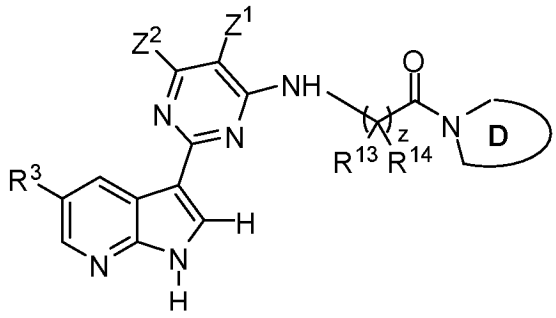
50. Фармацевтическая композиция, содержащая соединения по любому из пп.40-49, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное средство или разбавитель.

51. Применение любого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, по любому из пп.40-49, в производстве лекарственного средства для уменьшения количества вирусов гриппа у пациента.

52. Применение любого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, по любому из пп.40-49, в производстве лекарственного средства для лечения гриппа у пациента.

53. Применение любого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, по любому из пп.40-49, в производстве лекарственного средства для ингибирования репликации вирусов гриппа у пациента.

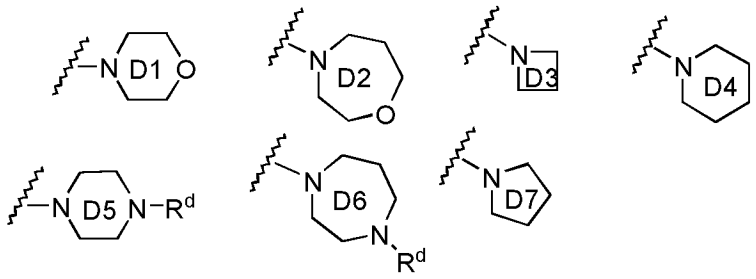
54. Соединение, представленное структурной формулой (**V**):



(V)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где кольцо **D** независимо выбрано из одной представленных структур:



где каждое из кольц **D1-D7** необязательно и независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкила, -O(C_1-C_4 алкила), -NH_2, -NH(C_1-C_4 алкила), -N(C_1-C_4 алкила)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 алкила), -CO_2H и -CO_2(C_1-C_4 алкила), где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,

гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси;

каждый R^d независимо представляет собой -H, C_1-C_6 алкил или $-C(O)(C_1-C_6$ алкил), где каждая из указанных алкильных групп является необязательно и независимо замещенной одной или несколькими группами, выбранными из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси;

Z^1 представляет собой –H, –F, -Cl, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 алкил, $-O(C_1-C_4$ алкил) или –CN;

Z^2 представляет собой -H, C_1-C_6 алкил, $-O(C_1-C_6$ алкил), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил) или $-N(C_1-C_6$ алкил$)_2$, где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкил, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ алкила) и C_1-C_4 алкокси; R^3 представляет собой –H, -F, -Cl,-Br, -CN, $-CF_3$, $-O(C_1-C_4$ алкил), -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкил), или $-N(C_1-C_4$ алкил$)_2$; R^{13} и R^{14}, каждый, независимо, представляют собой -H, галоген или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, циано, оксо, гидрокси, амино, карбокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 аминоалкокси, C_1-C_6 цианоалкокси, C_1-C_6 гидроксиалкокси и C_2-C_6 алкоксиалкокси, или необязательно, R^{13} и R^{14}, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими метилами; и

z имеет значение 1 или 2.

55. Соединение по п.54, где R^3 представляет собой –H, -F, -Cl, $-CF_3$,$-NH_2$, $-NH(CH_3)$, или $-N(CH_3)_2$.

56. Соединение по п.55, где R^3 представляет собой –H, -F или –Cl.

57. Соединение пд п.54, где

Z^1 представляет собой –H, –F, -Cl, CF_3, CH_3 или –CN; и

Z^2 представляет собой –H или C_1-C_6 алкил, необязательно и независимо замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкил, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

58. Соединение пд п.57, где

Z^1 представляет собой –H, –F или –CN; и

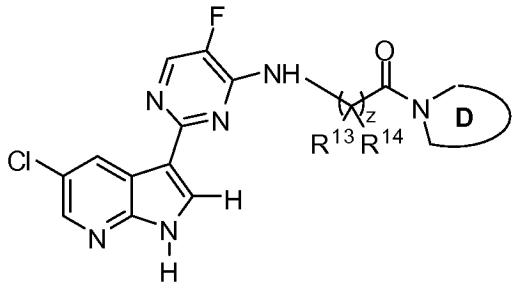
Z^2 представляет собой –H или C_1-C_6 алкил, необязательно и независимо замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_1-C_4 алкил, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 алкила), $-CO(C_1$-C_4 алкила), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 алкила) и C_1-C_4 алкокси.

59. Соединение по п.54, где R^{13} и R^{14}, каждый, независимо, представляют собой -H, галоген или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси и C_1-C_6 алкокси.

60. Соединение по п.59, где R^{13} и R^{14}, каждый, независимо, представляют собой –H или C_1-C_6 алкил.

61. Соединение по п.54, где R^{13} и R^{14} каждый независимо представляет собой –H или $-CH_3$, или вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

62. Соединение по по п.54, где соединение представлено следующей структурной формулой (**XIV**):



(**XIV**)

63. Соединение по п.62, где z имеет значение 1.

64. Соединение по п.54, где каждое из колец **D1-D7**

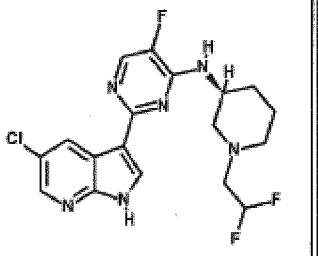
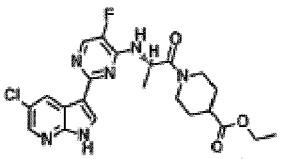
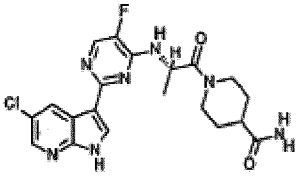
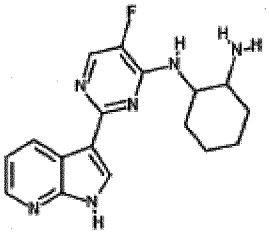
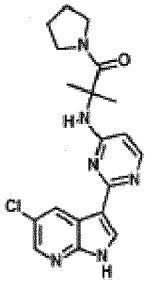
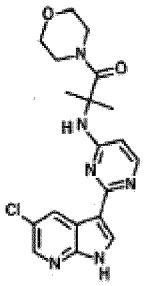
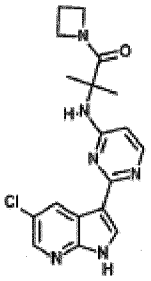
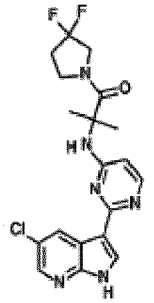
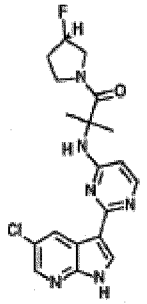
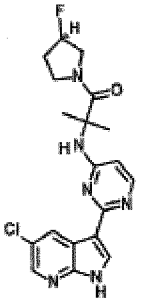
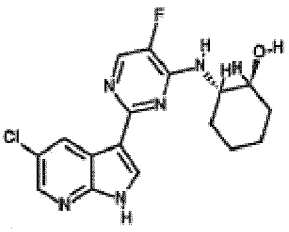
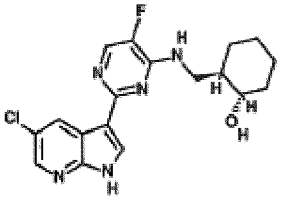
необязательно и независимо дополнительно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_2$ алкила), $-NH(C_1-C_2$ алкила$)_2$, C_1-C_2 алкила, C_1-C_2 галогеналкила, C_1-C_2 гидроксиалкила, C_2-C_4 алкоксиалкила, C_1-C_2 алкокси, C_1-C_2 гидроксиалкокси, C_1-C_2 галогеналкокси, C_2-C_4 алкоксиалкокси, $-CO_2H$ и $-CO_2(C_1-C_4$ алкила).

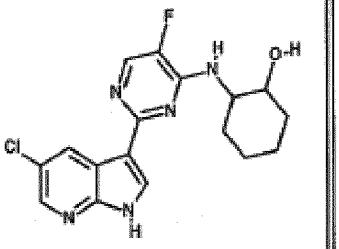
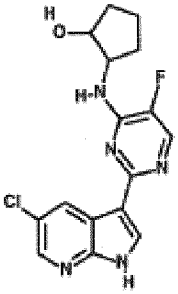
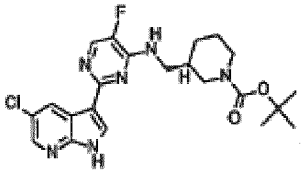
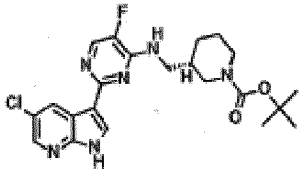
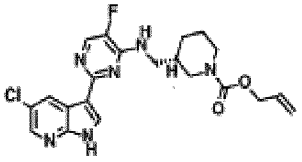
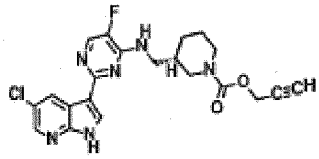
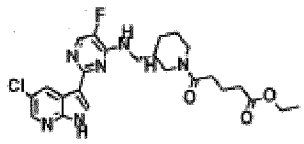
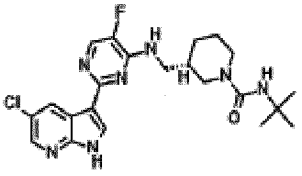
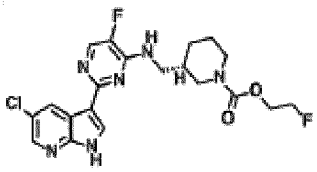
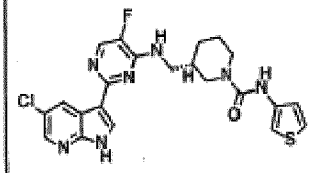
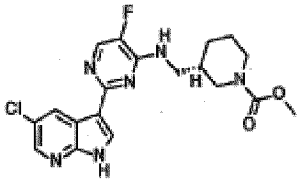
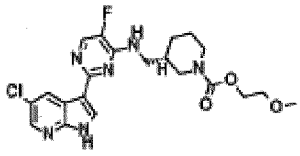
65. Фармацевтическая композиция, содержащая соединения по любому из пп.54-64, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное средство или разбавитель.

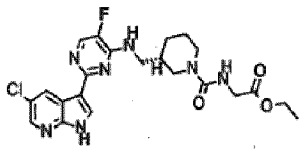
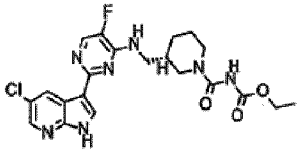
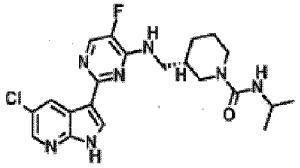
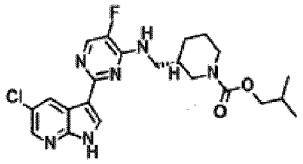
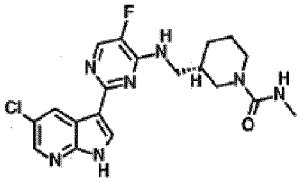
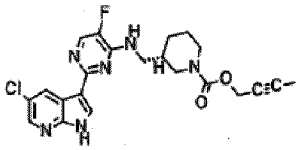
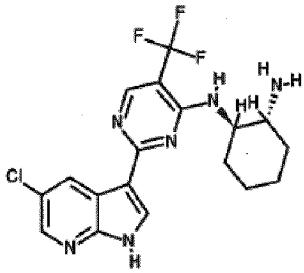
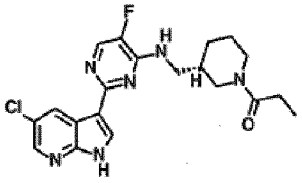
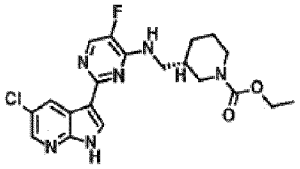
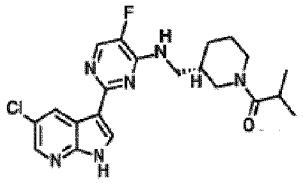
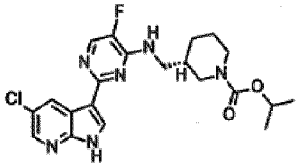
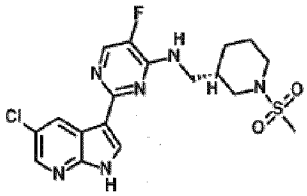
66. Применение любого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, по любому из пп.54-64, в производстве лекарственного средства для уменьшения количества вирусов гриппа у пациента. 67. Применение любого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, по любому из пп.54-64, в производстве лекарственного средства для лечения гриппа у пациента.

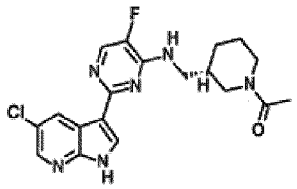
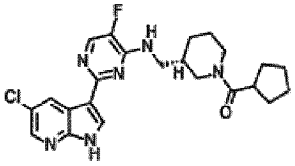
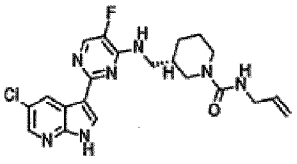
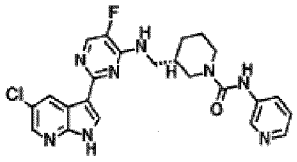
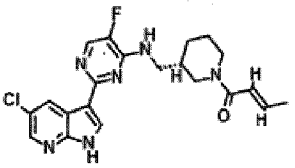
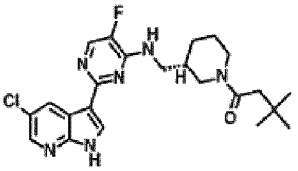
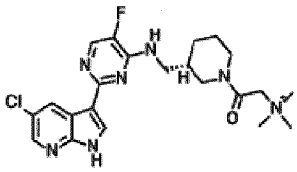
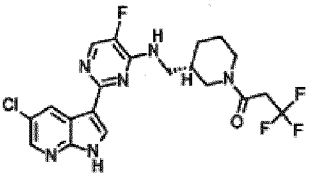
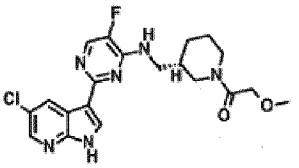
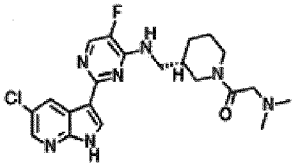
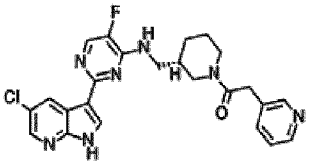
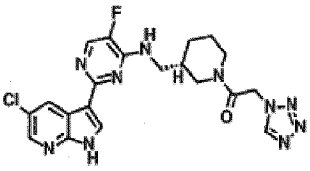
68. Применение любого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, по любому из пп.54-64, в производстве лекарственного средства для ингибирования репликации вирусов гриппа у пациента.

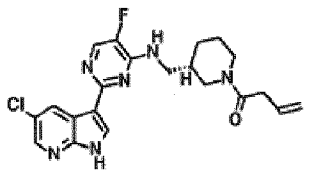
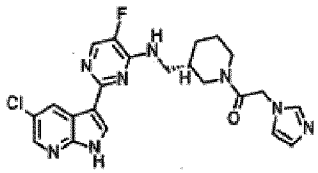
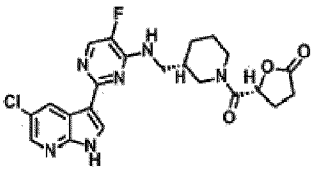
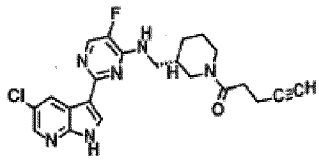
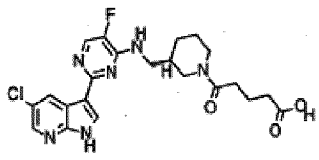
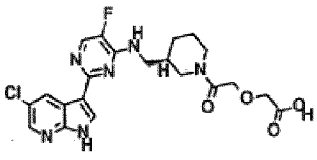
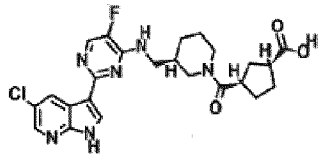
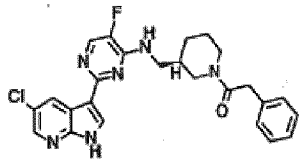
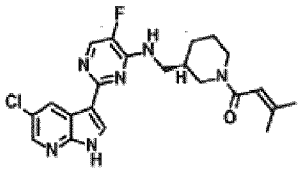
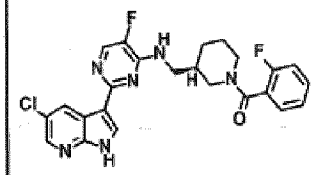
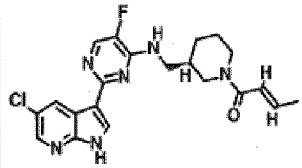
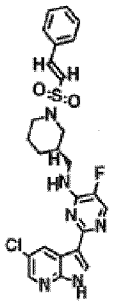
69. Соединение, выбранное из

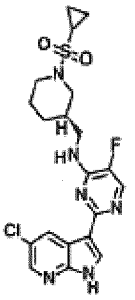
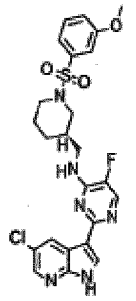
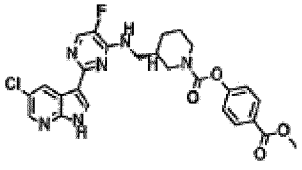
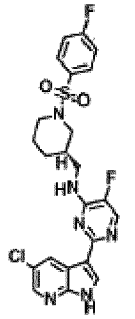
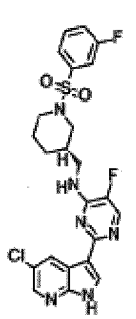
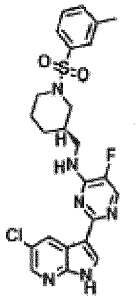
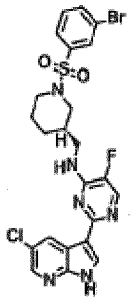
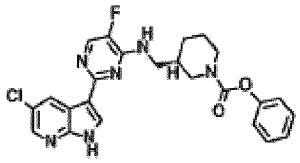
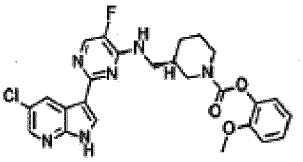
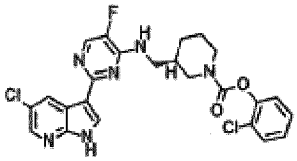
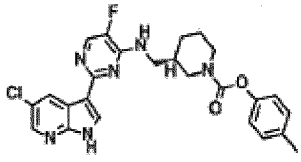
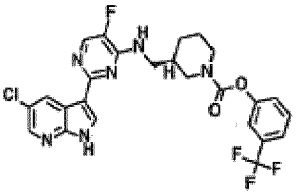
1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		
10	11	12
		

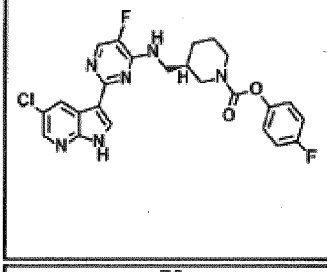
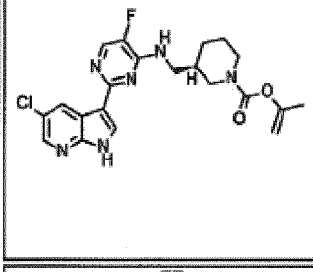
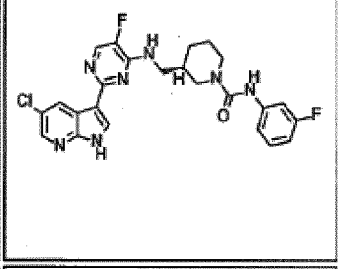
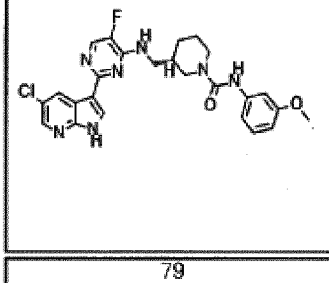
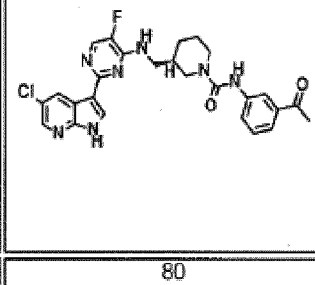
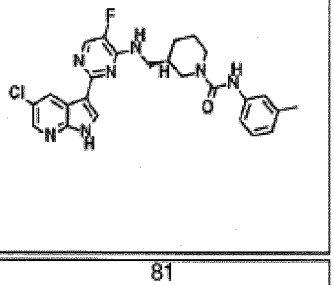
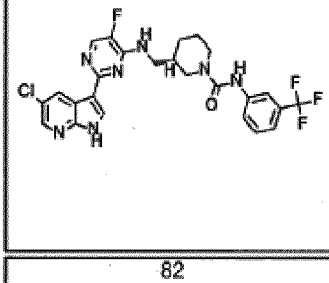
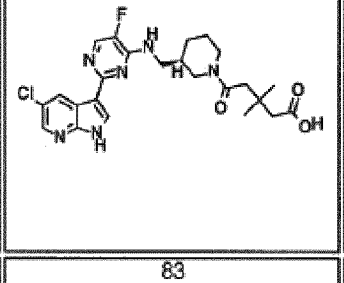
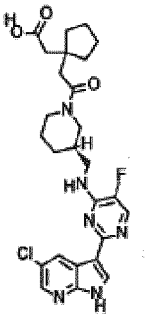
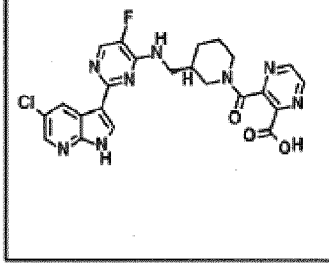
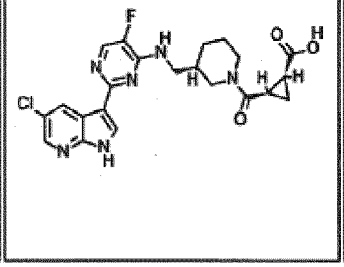
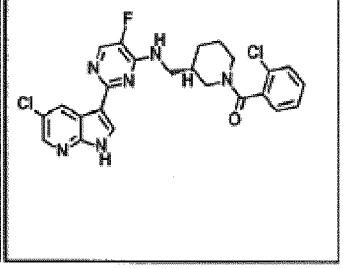
13	14	15
		
16	**17**	**18**
		
19	**20**	**21**
		
22	**23**	**24**
		

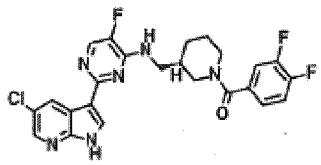
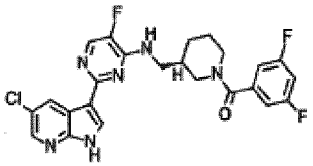
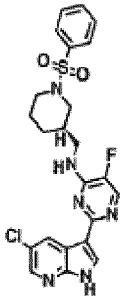
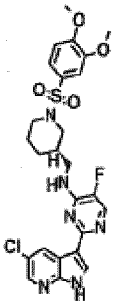
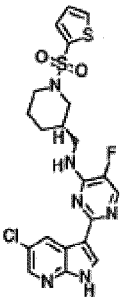
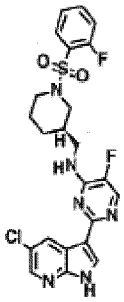
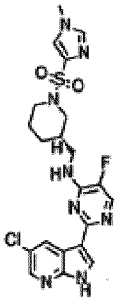
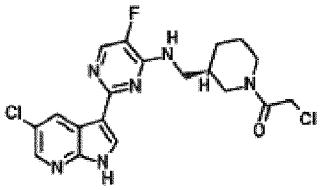
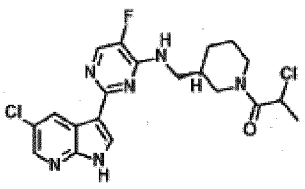
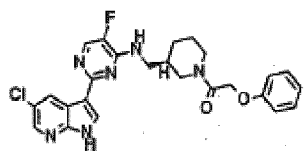
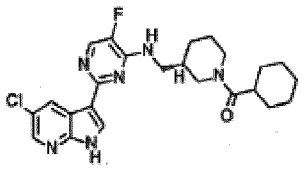
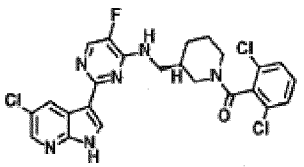
25	26	27
		
28	29	30
		
31	32	33
		
34	35	36
		

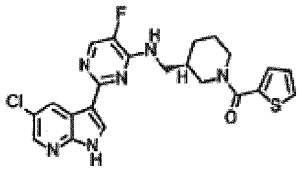
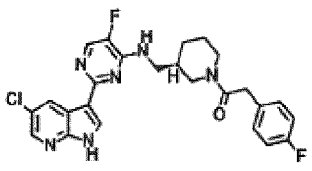
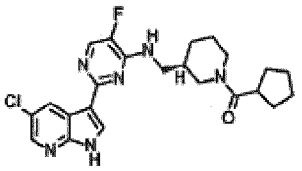
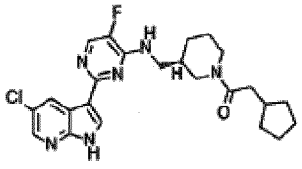
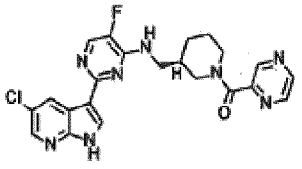
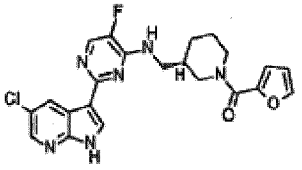
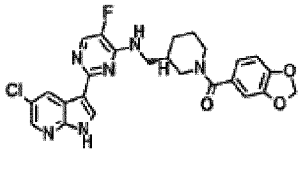
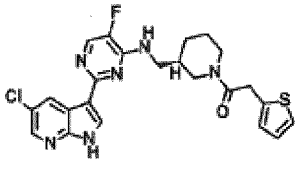
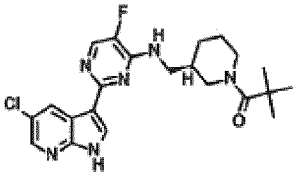
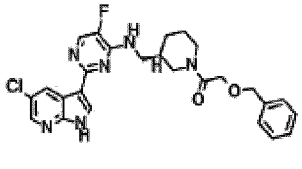
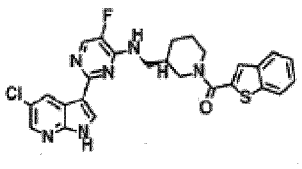
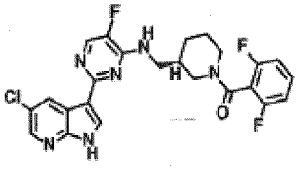
37	38	39
		
40	41	42
		
43	44	45
		
46	47	48
		

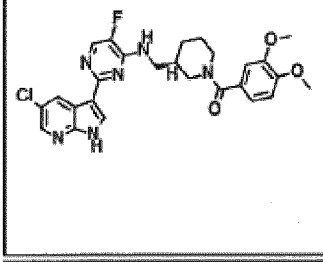
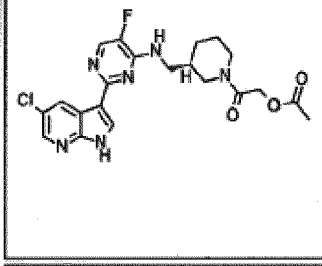
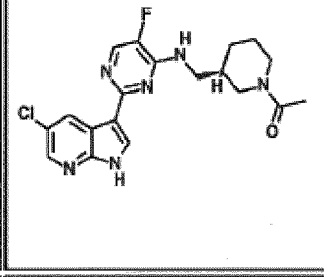
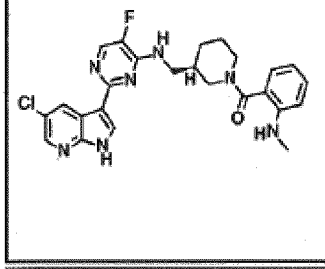
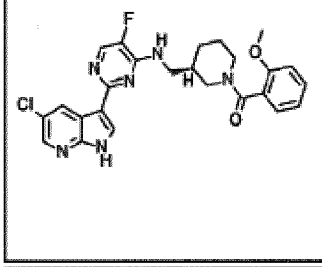
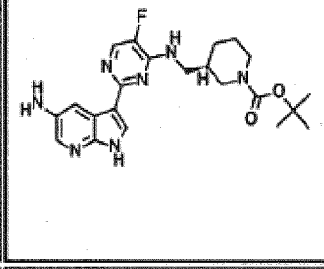
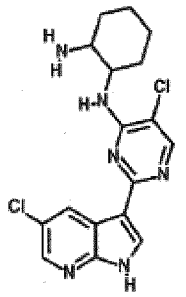
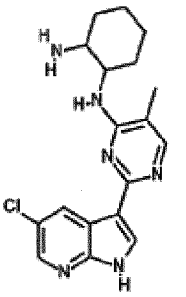
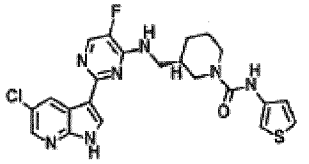
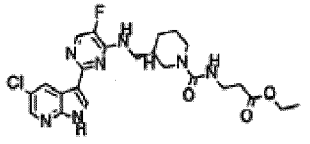
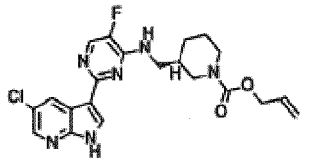
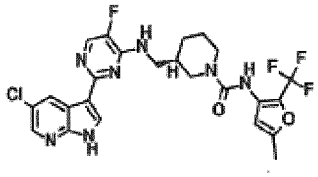
49	50	51
		
52	53	54
		
55	56	57
		
58	59	60
		

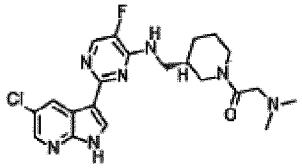
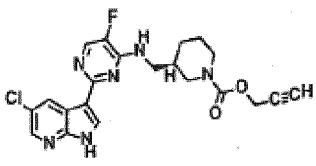
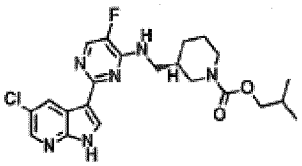
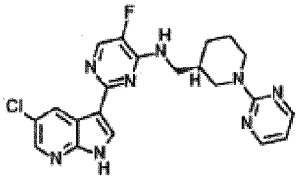
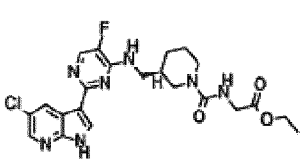
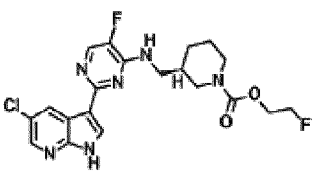
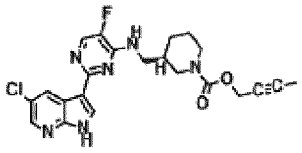
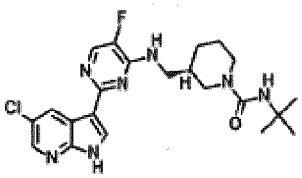
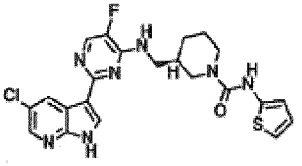
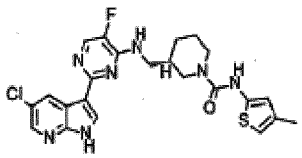
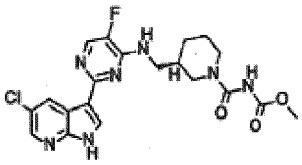
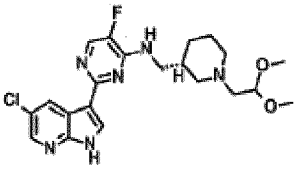
61	62	63
		
64	65	66
		
67	68	69
		
70	71	72
		

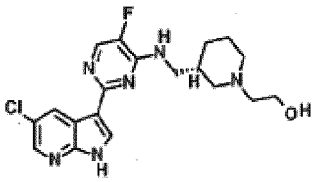
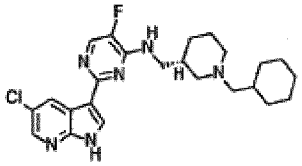
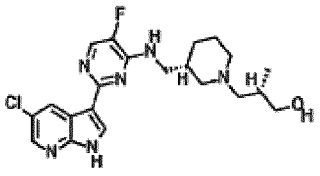
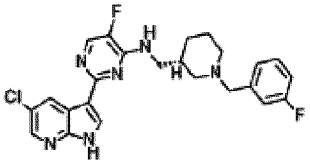
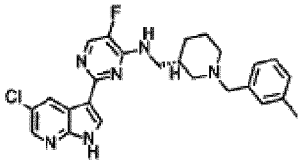
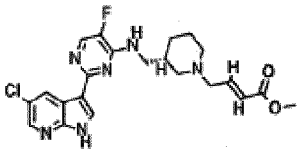
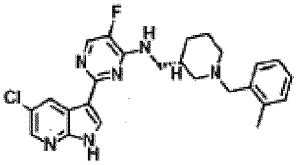
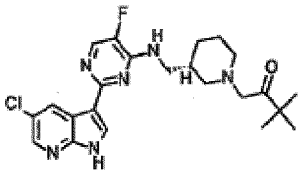
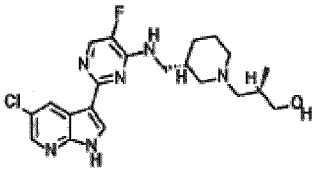
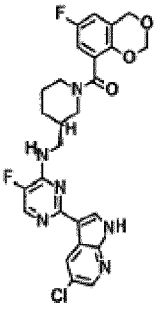
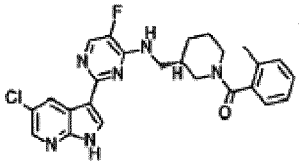
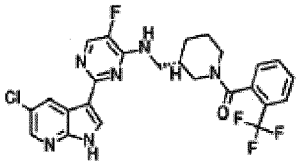
73	74	75
		
76	**77**	**78**
		
79	**80**	**81**
		
82	**83**	**84**
		

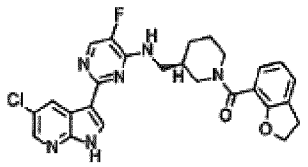
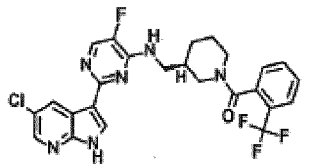
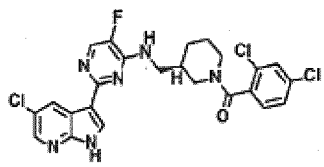
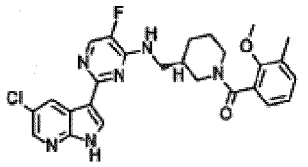
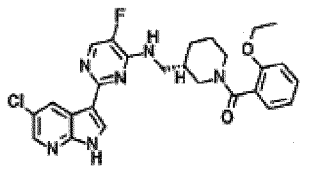
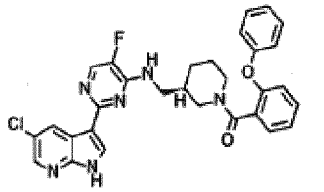
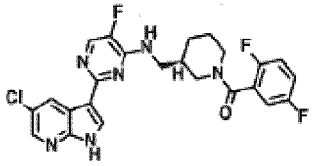
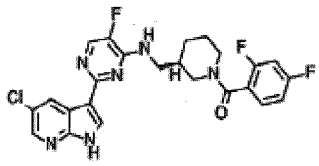
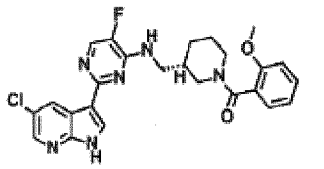
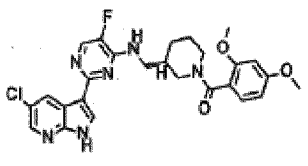
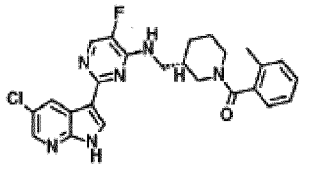
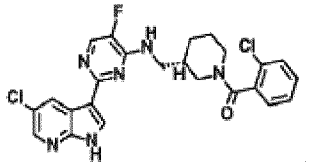
85	86	87
		
88	89	90
		
91	92	93
		
94	95	96
		

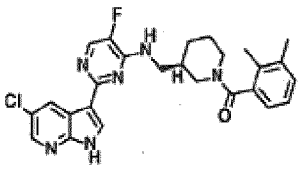
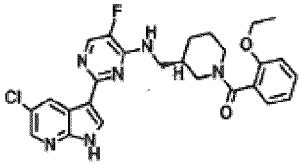
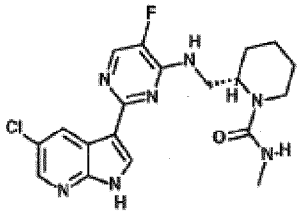
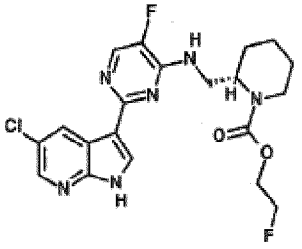
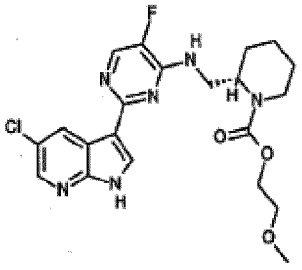
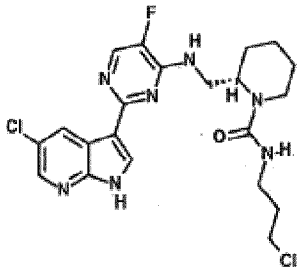
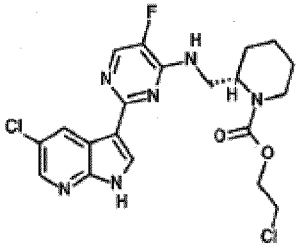
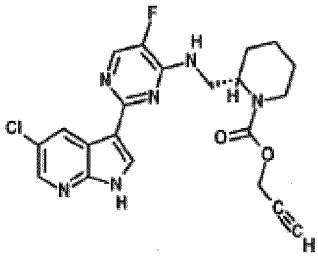
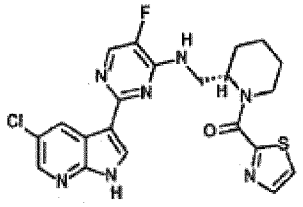
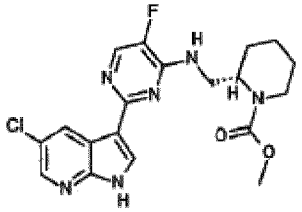
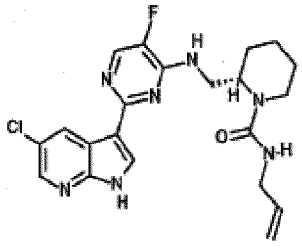
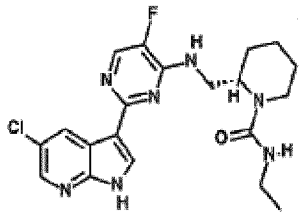
97	98	99
		
100	101	102
		
103	104	105
		
106	107	108
		

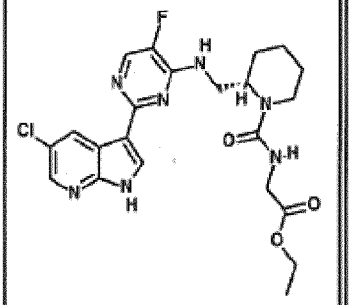
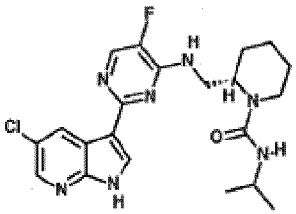
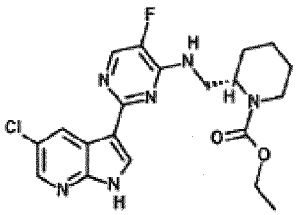
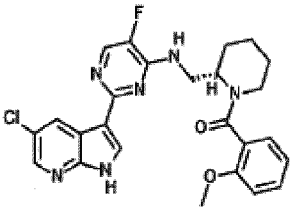
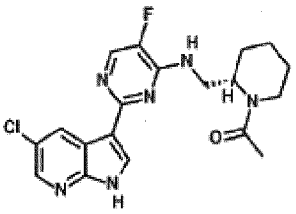
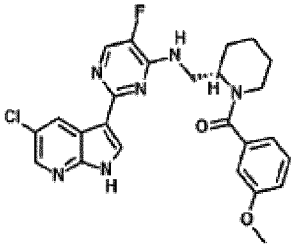
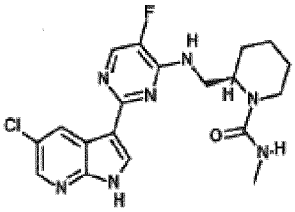
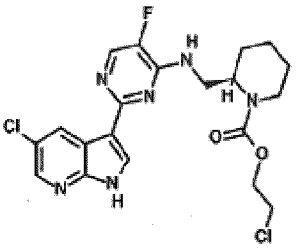
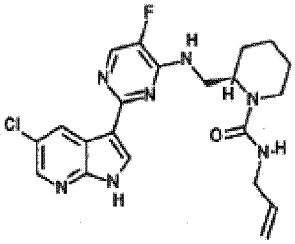
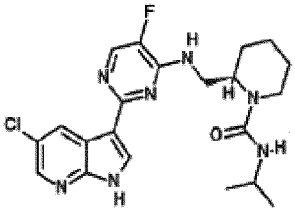
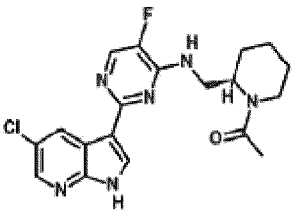
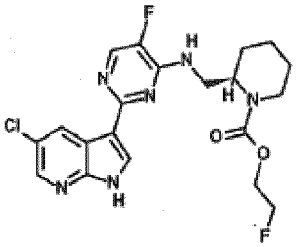
109	110	111
		
112	113	114
		
115	116	117
		
118	119	120
		

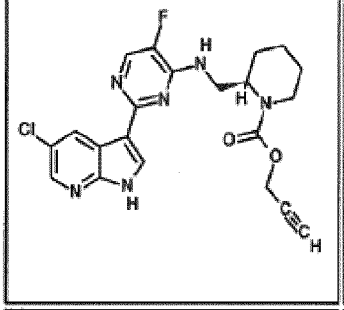
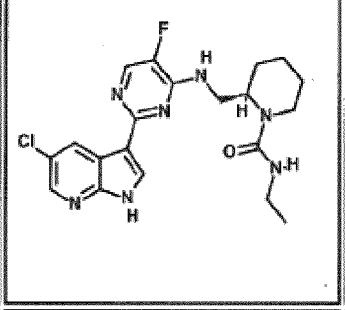
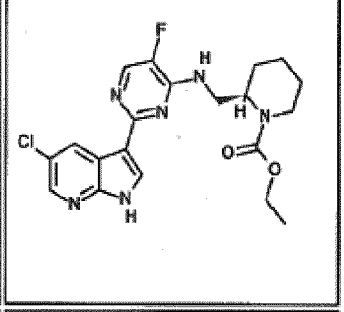
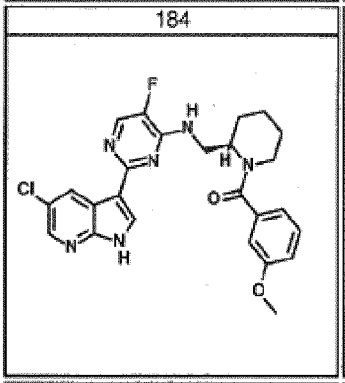
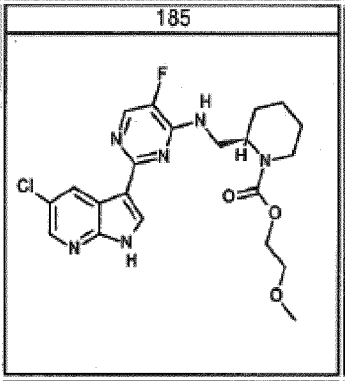
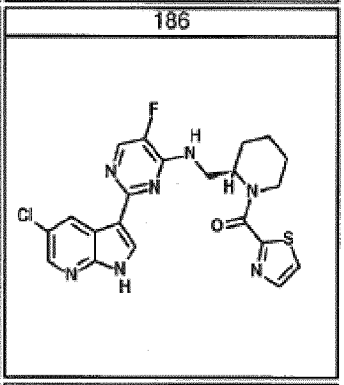
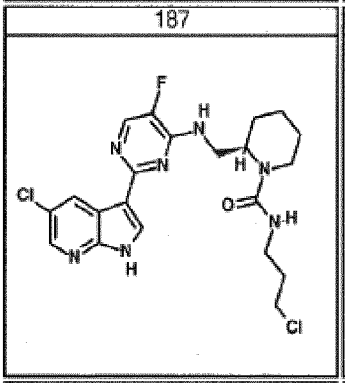
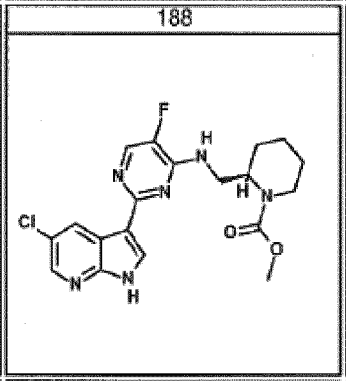
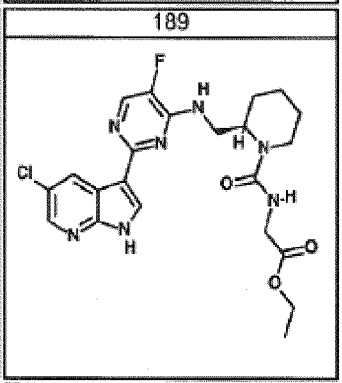
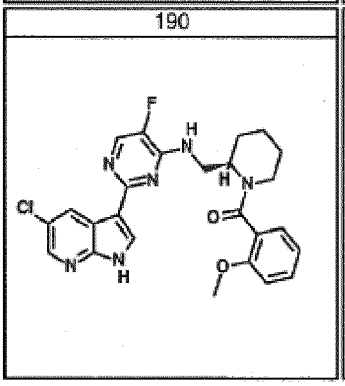
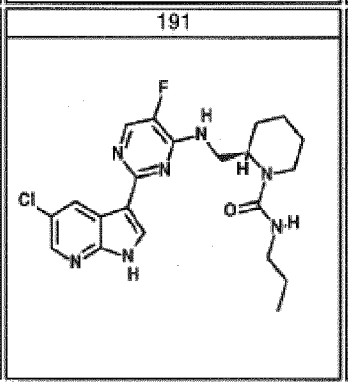
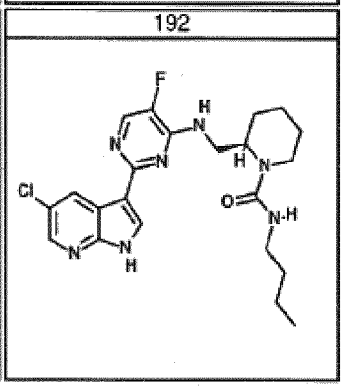
121	122	123
		
124	125	126
		
127	128	129
		
130	131	132
		

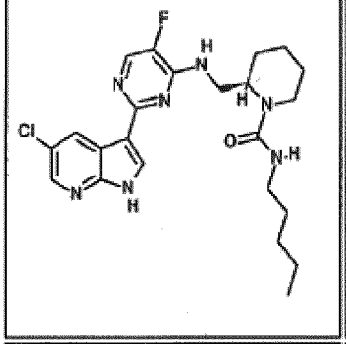
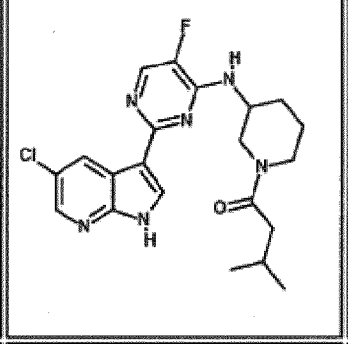
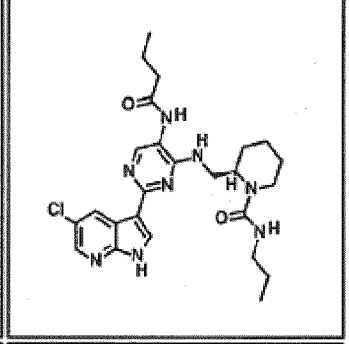
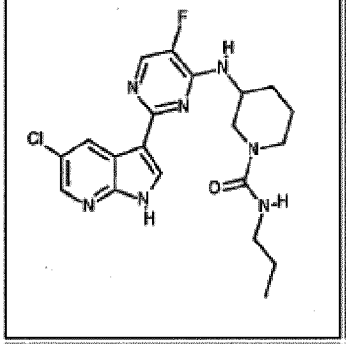
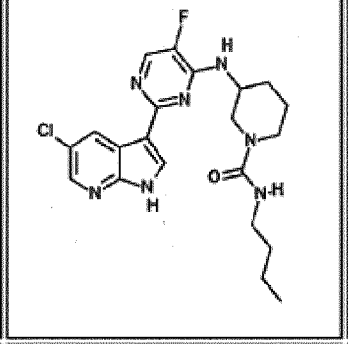
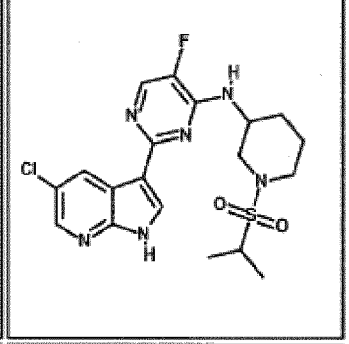
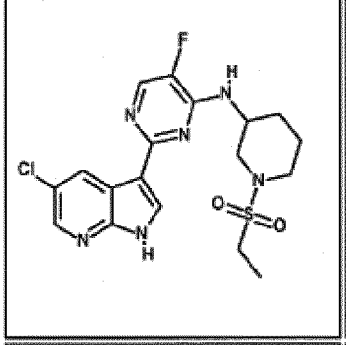
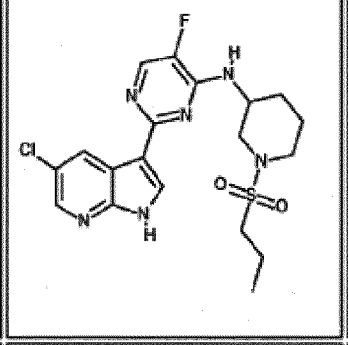
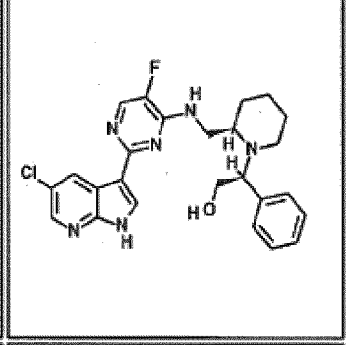
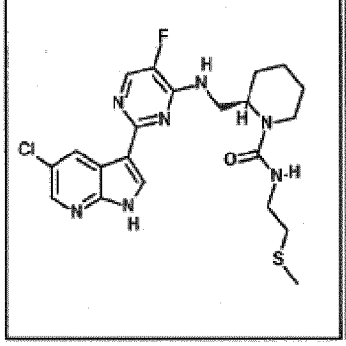
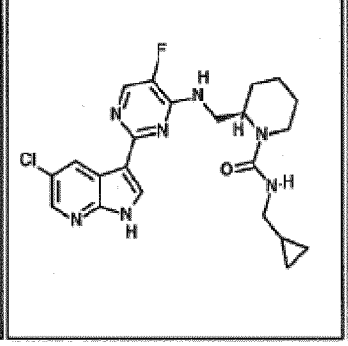
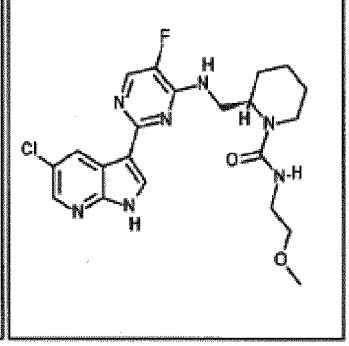
133	134	135
		
136	137	138
		
139	140	141
		
142	143	144
		

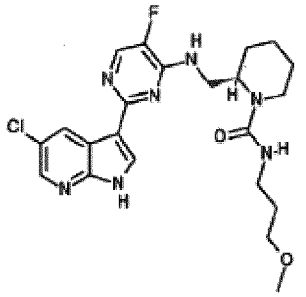
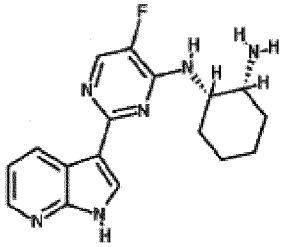
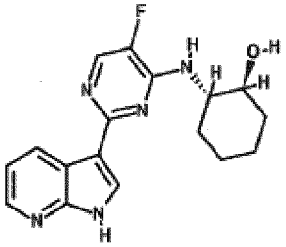
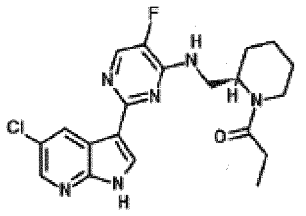
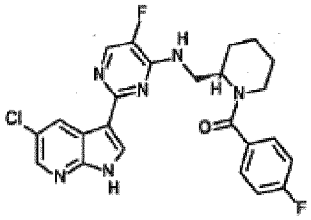
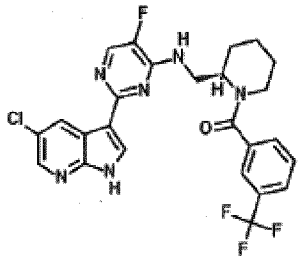
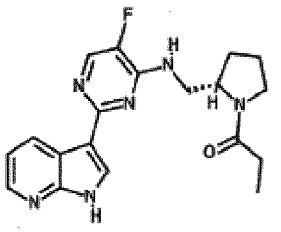
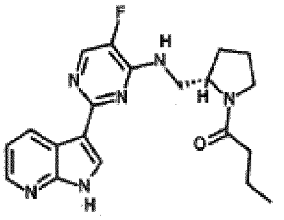
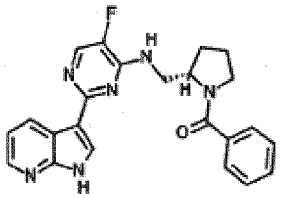
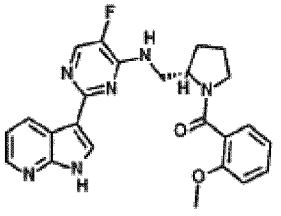
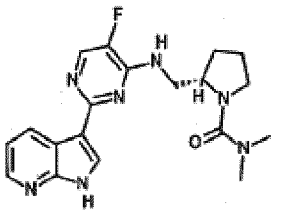
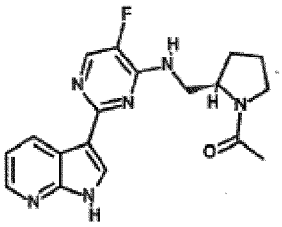
145	146	147
		
148	149	150
		
151	152	153
		
154	155	156
		

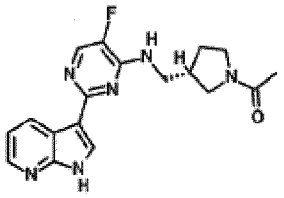
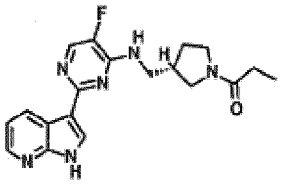
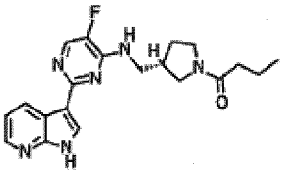
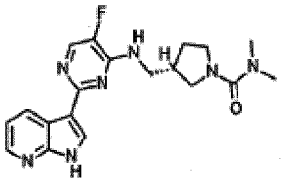
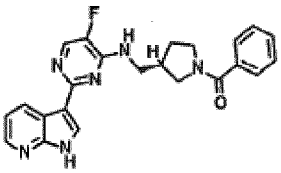
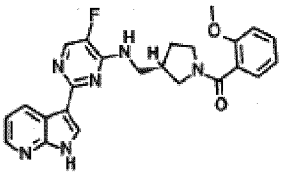
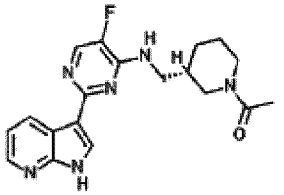
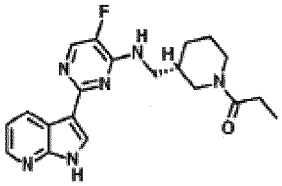
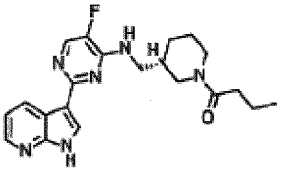
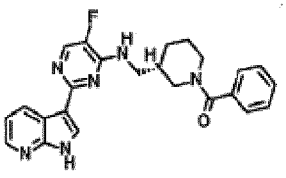
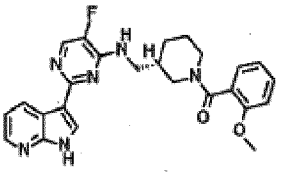
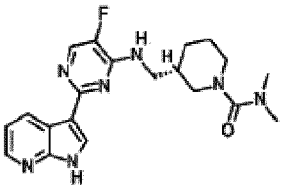
157	158	159
		
160	161	162
		
163	164	165
		
166	167	168
		

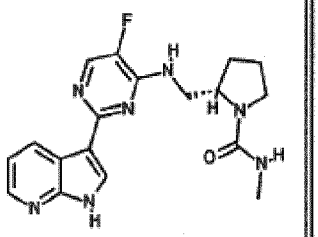
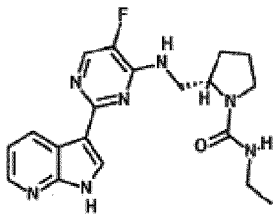
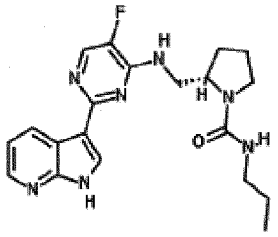
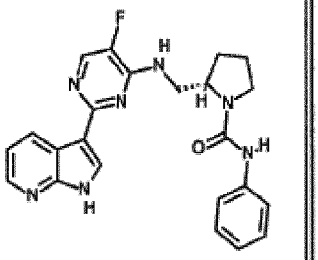
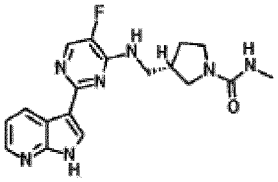
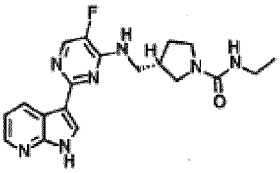
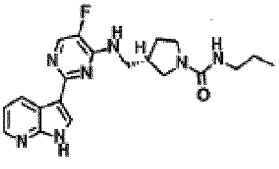
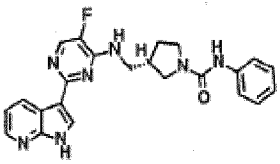
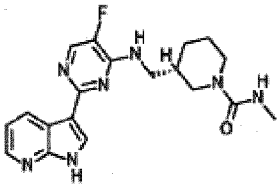
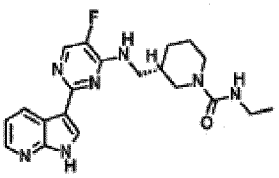
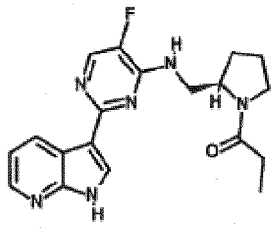
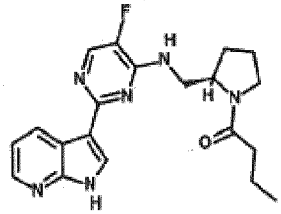
169	170	171
		
172	173	174
		
175	176	177
		
178	179	180
		

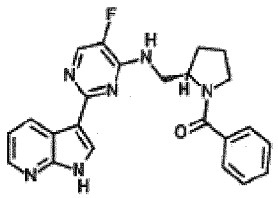
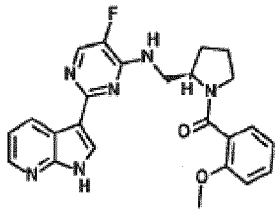
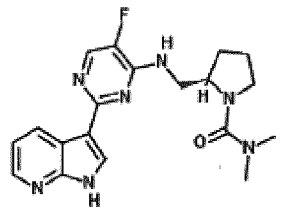
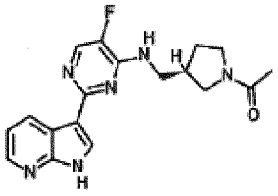
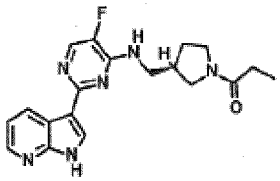
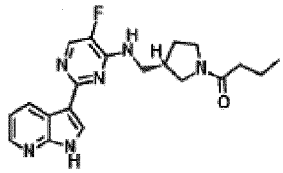
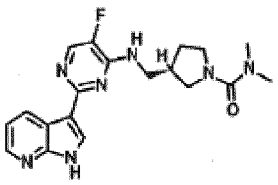
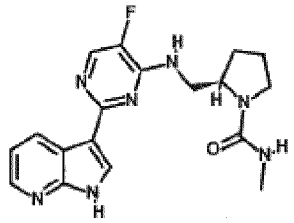
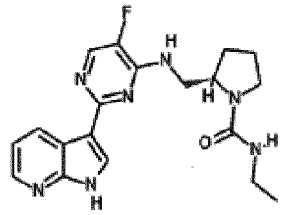
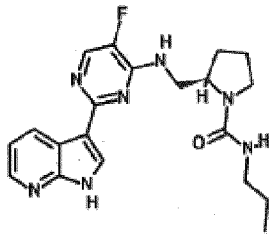
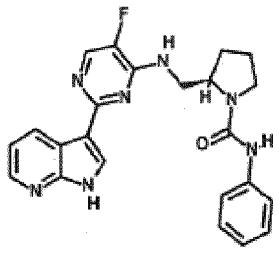
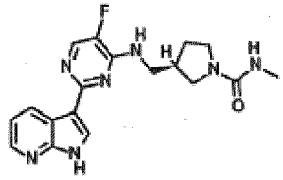
181	182	183
		
184	185	186
		
187	188	189
		
190	191	192
		

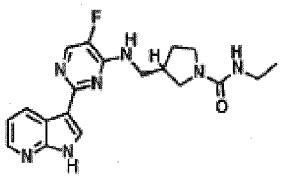
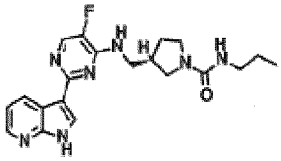
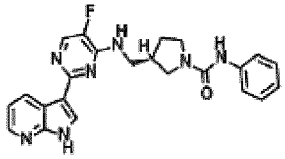
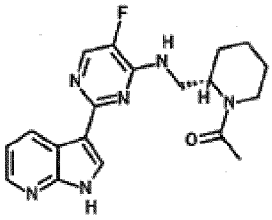
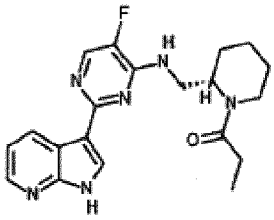
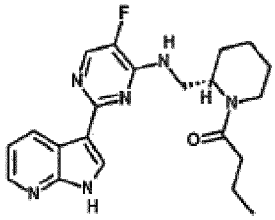
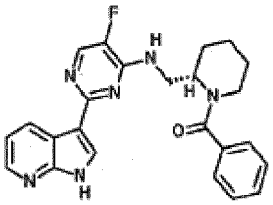
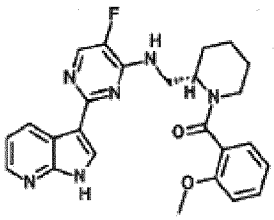
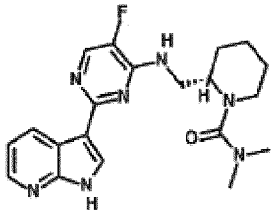
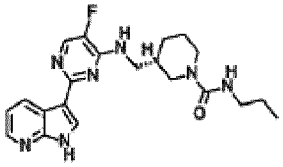
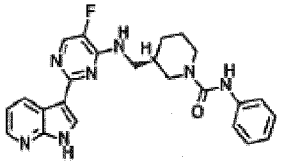
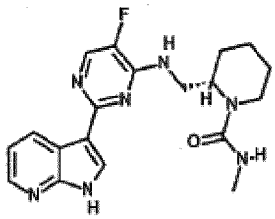
193	194	195
		
196	197	198
		
199	200	201
		
202	203	204
		

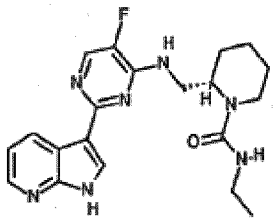
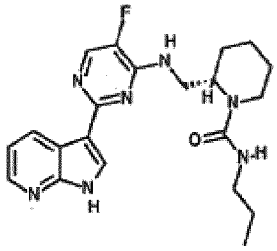
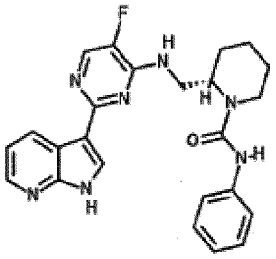
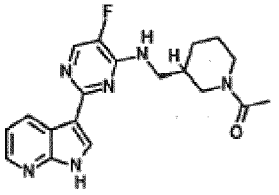
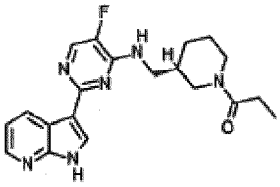
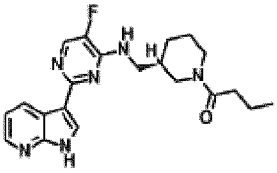
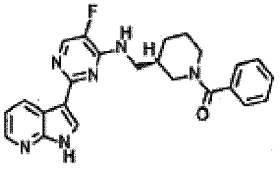
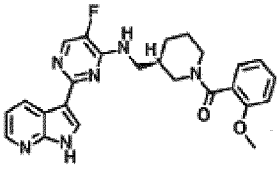
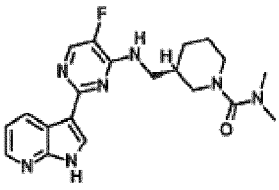
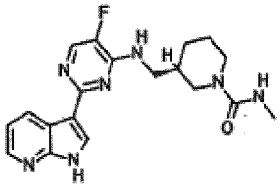
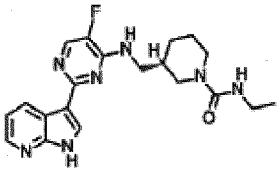
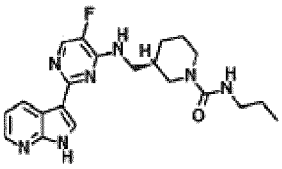
205	206	207
		
208	209	210
		
211	212	213
		
214	215	216
		

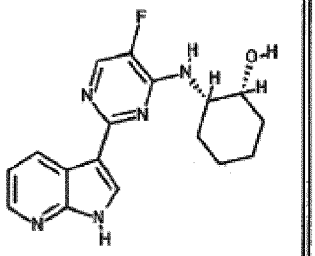
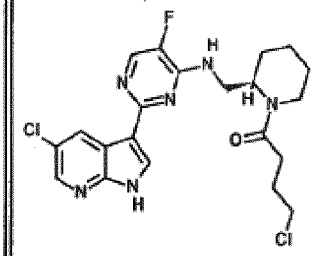
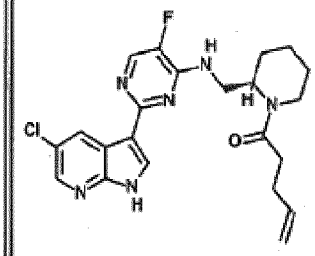
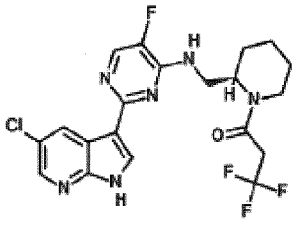
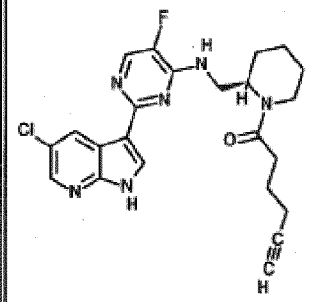
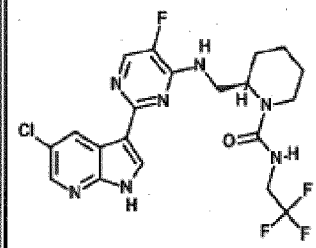
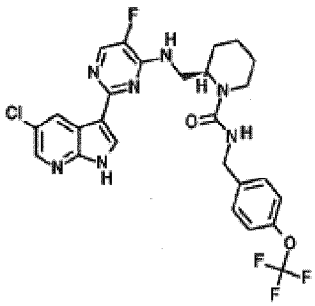
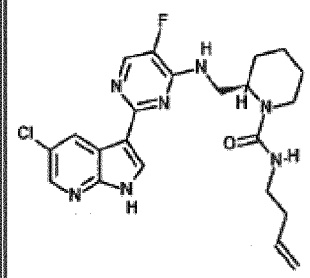
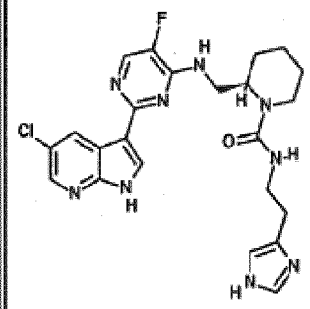
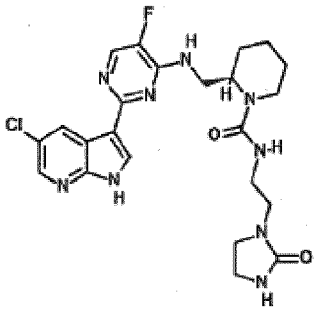
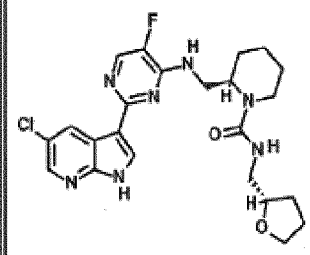
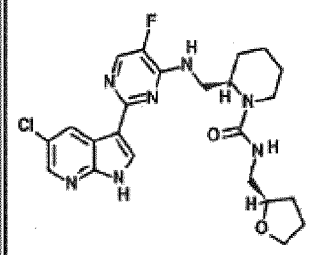
217	218	219
		
220	221	222
		
223	224	225
		
226	227	228
		

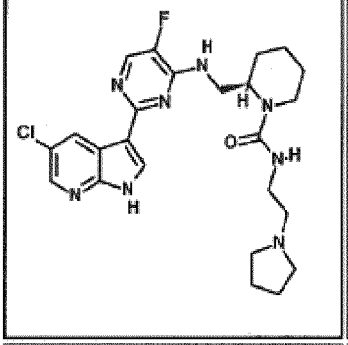
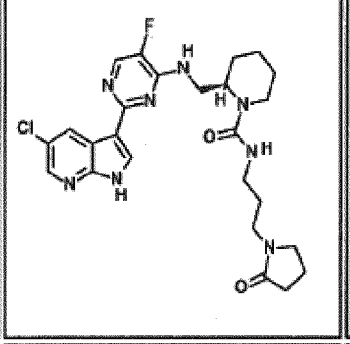
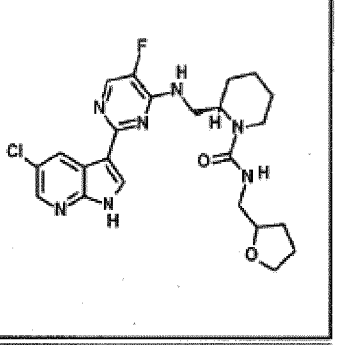
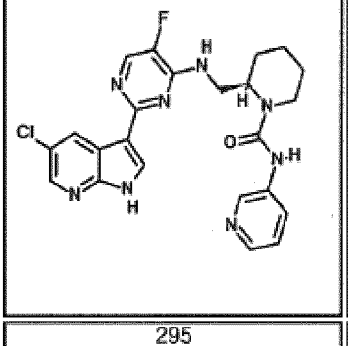
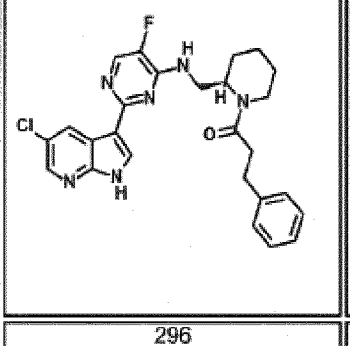
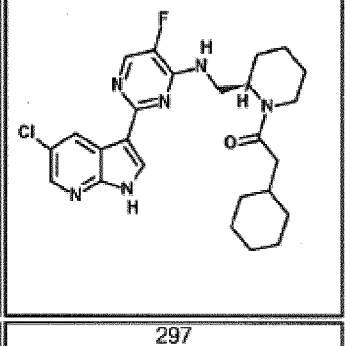
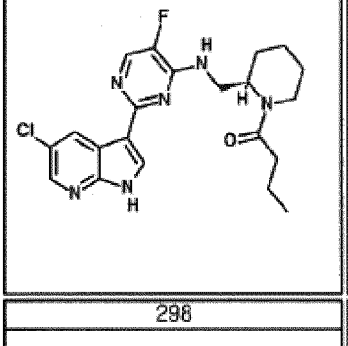
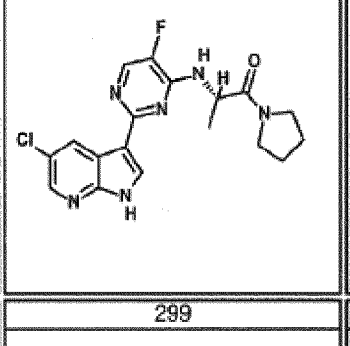
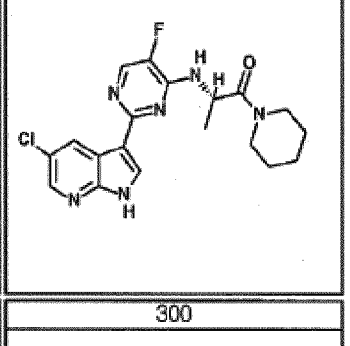
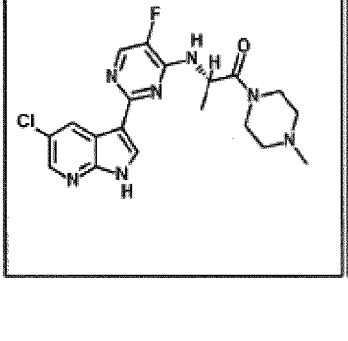
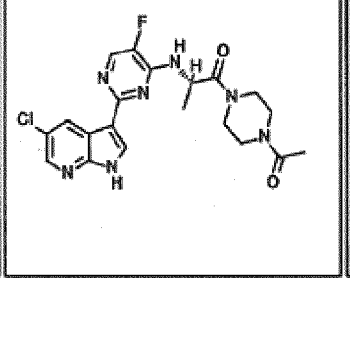
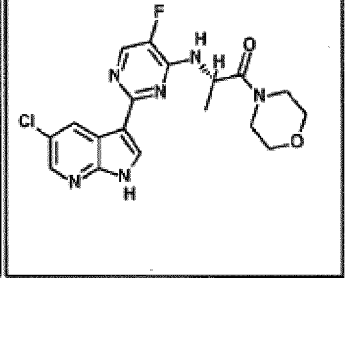
229	230	231
		
232	233	234
		
235	236	237
		
238	239	240
		

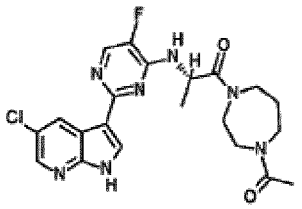
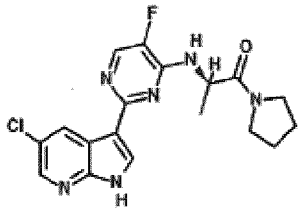
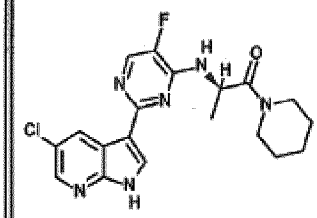
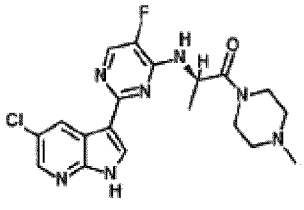
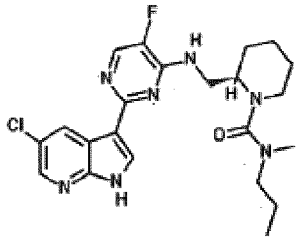
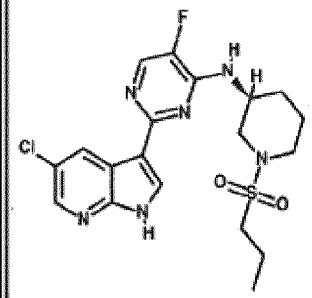
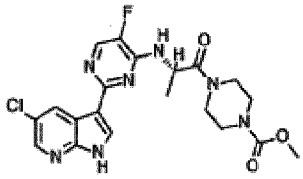
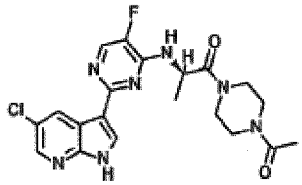
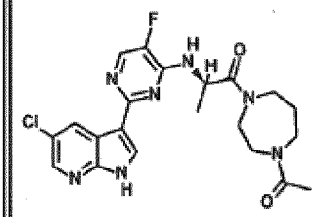
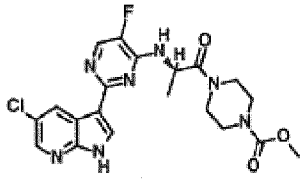
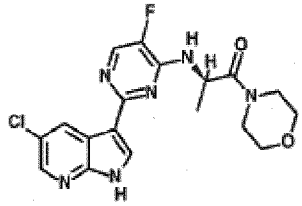
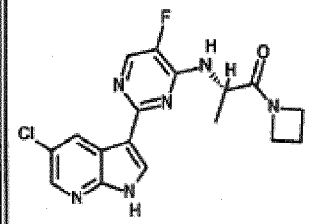
241	242	243
		
244	245	246
		
247	248	249
		
250	251	252
		

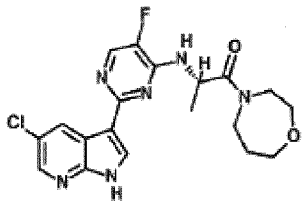
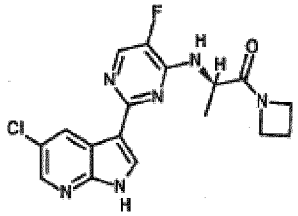
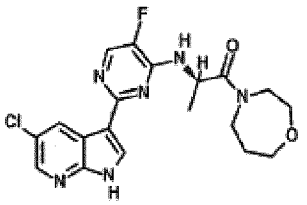
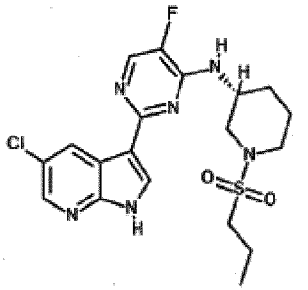
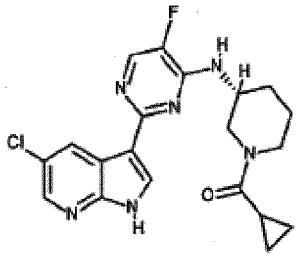
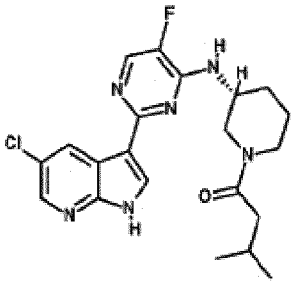
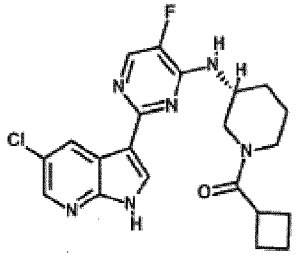
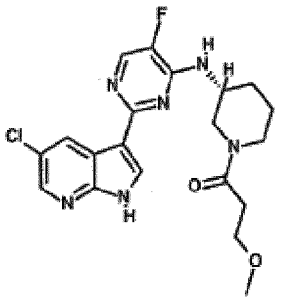
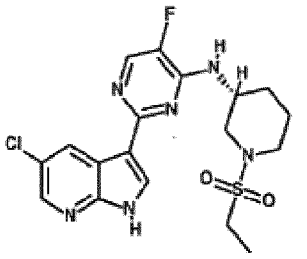
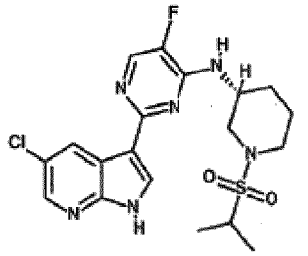
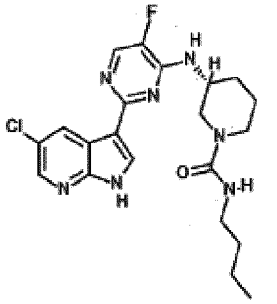
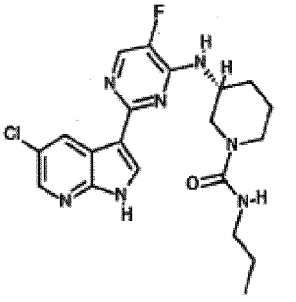
253	254	255
		
256	257	258
		
259	260	261
		
262	263	264
		

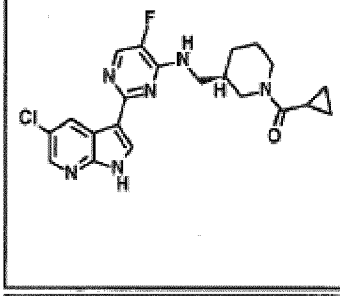
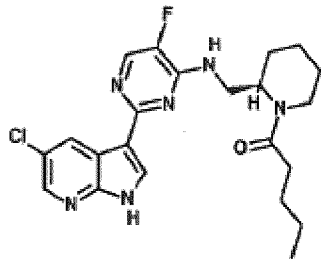
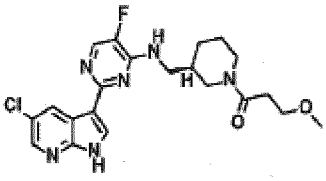
265	266	267
		
268	269	270
		
271	272	273
		
274	275	276
		

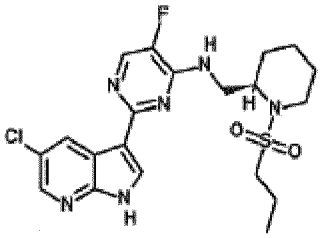
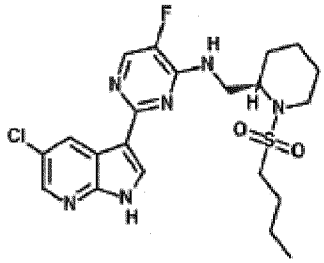
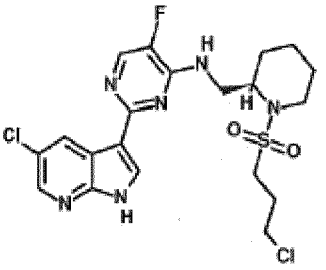
277	278	279
		
280	281	282
		
283	284	285
		
286	287	288
		

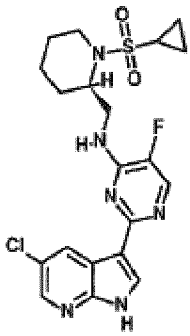
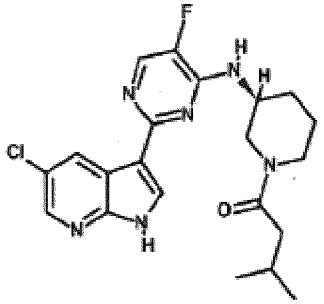
289	290	291
		
292	293	294
		
295	296	297
		
298	299	300
		

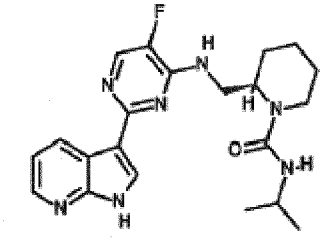
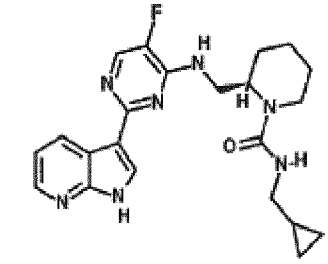
301	302	303
		
304	305	306
		
307	308	309
		
310	311	312
		

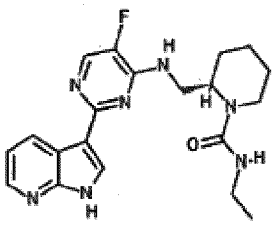
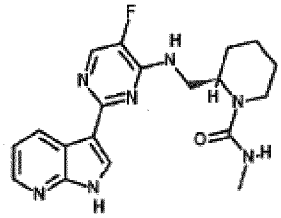
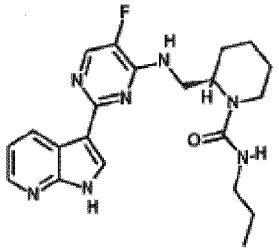
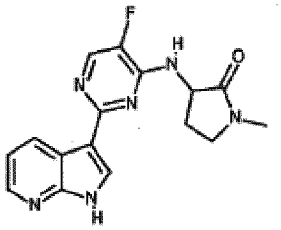
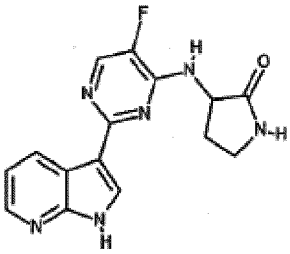
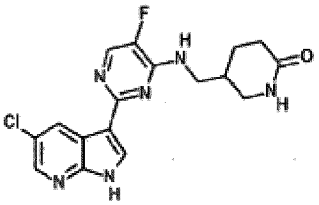
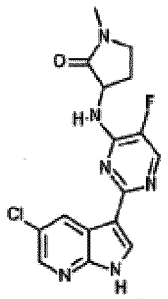
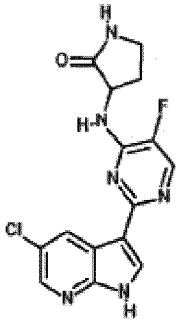
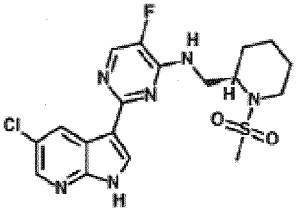
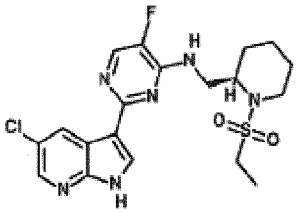
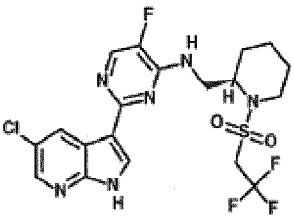
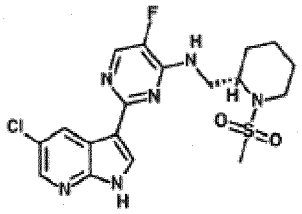
313	314	315
		
316	317	318
		
319	320	321
		
322	323	324
		

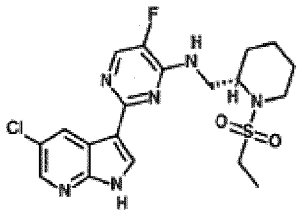
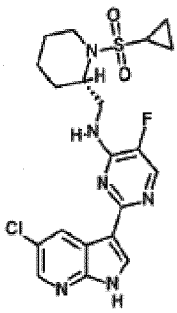
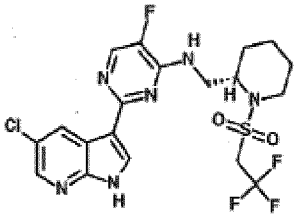
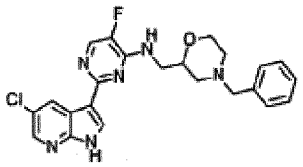
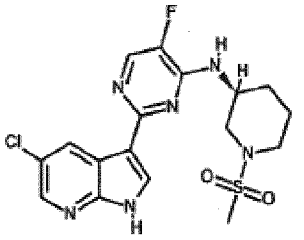
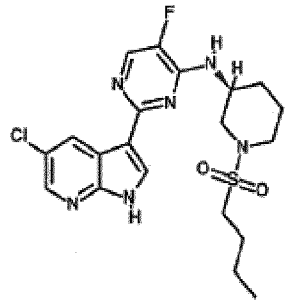
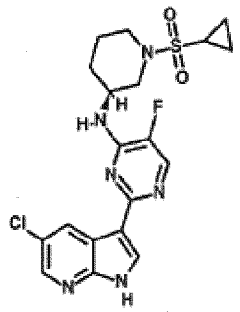
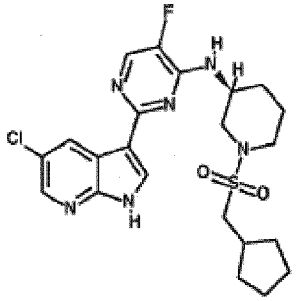
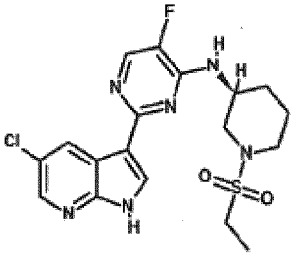
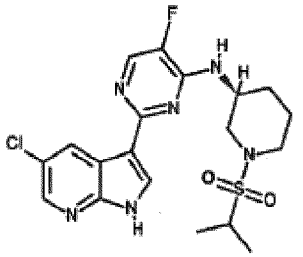
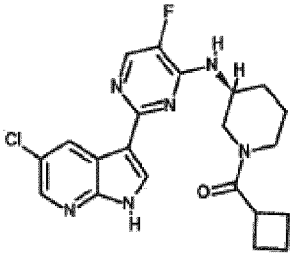
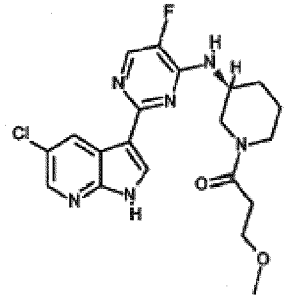
325	326	327
		

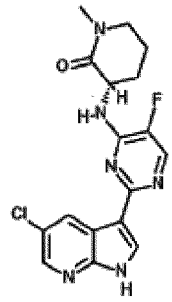
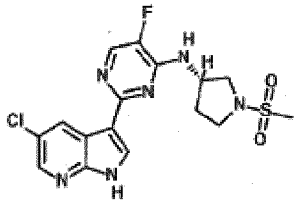
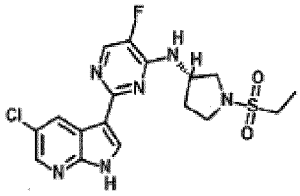
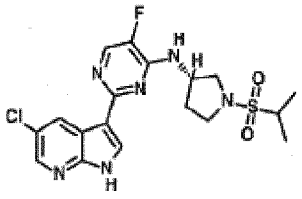
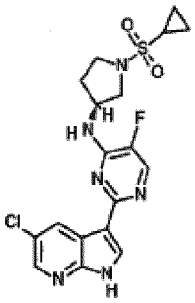
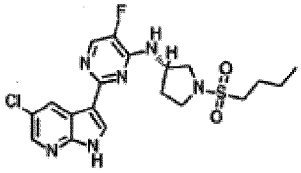
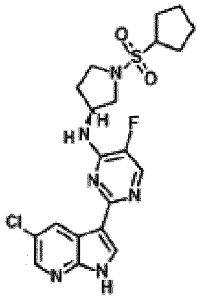
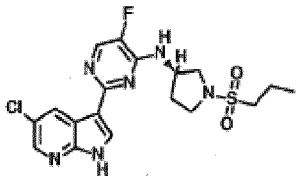
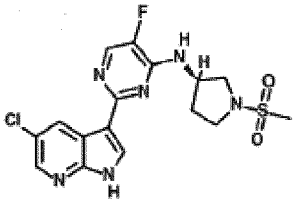
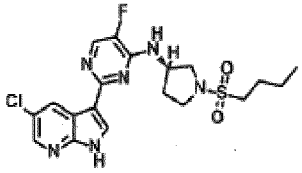
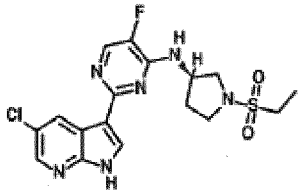
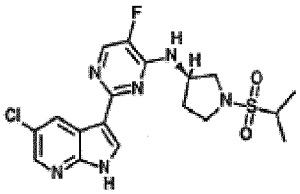
328	329	330
		

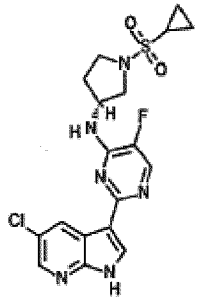
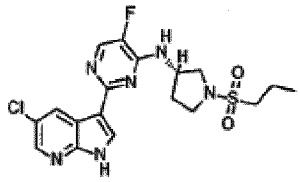
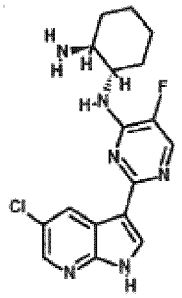
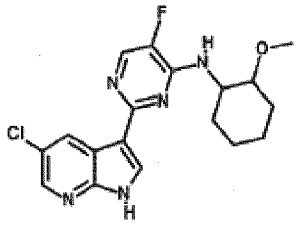
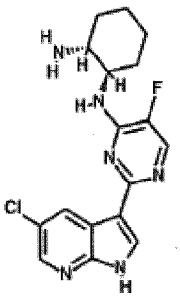
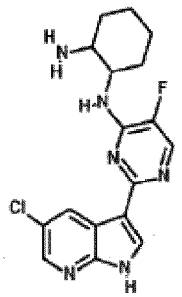
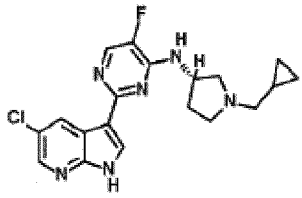
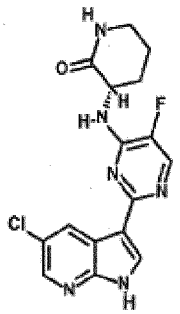
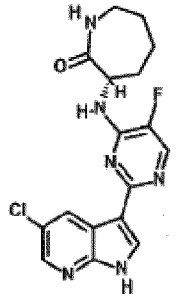
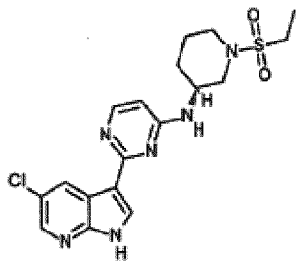
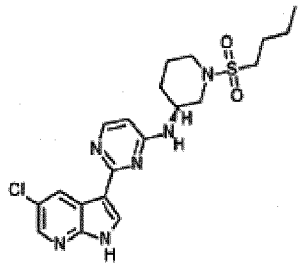
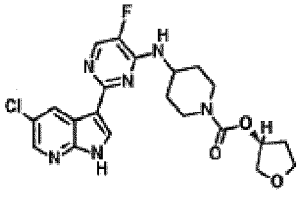
331	332
	

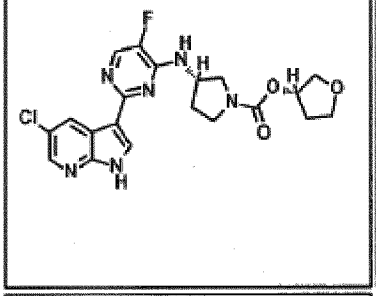
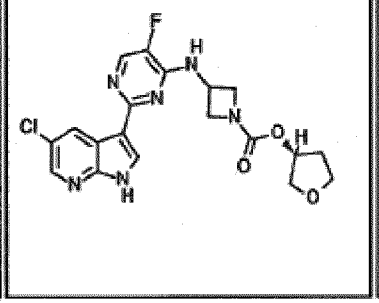
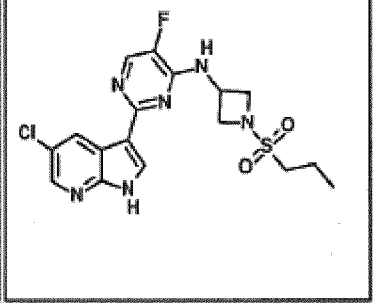
371	372
	

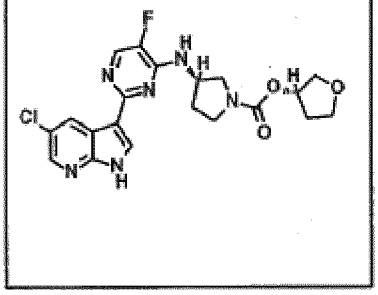
373	374	375
		
376	377	378
		
379	380	381
		
382	383	384
		

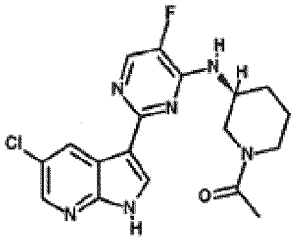
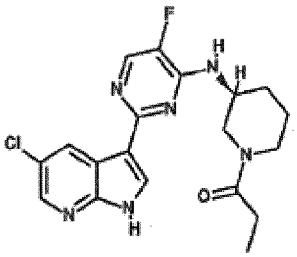
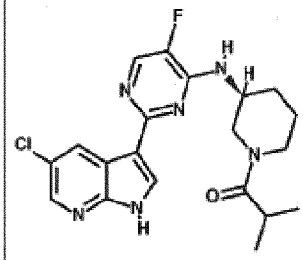
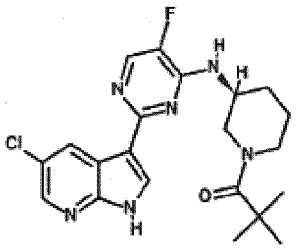
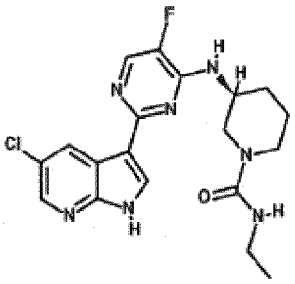
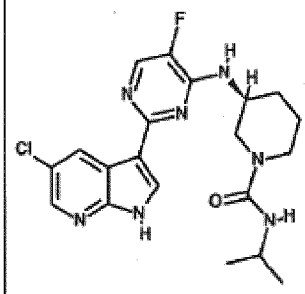
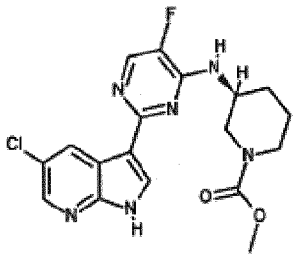
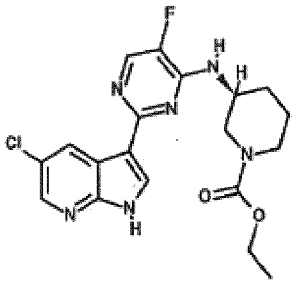
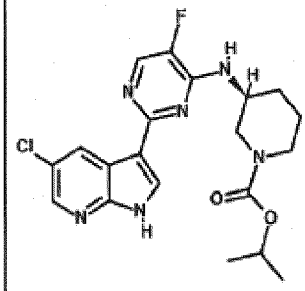
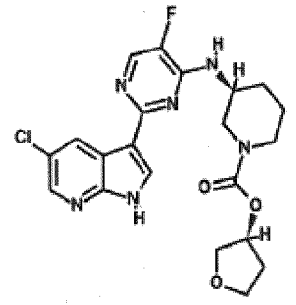
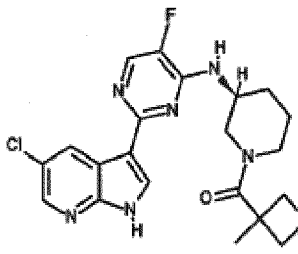
385	386	387
		
388	389	390
		
391	392	393
		
394	395	396
		

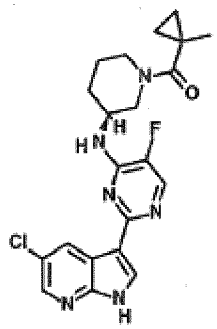
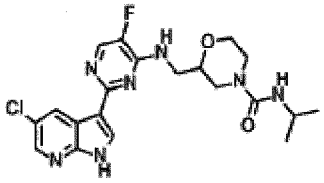
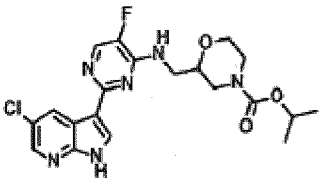
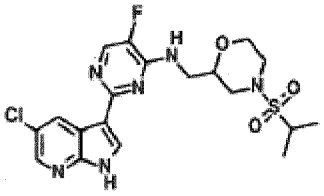
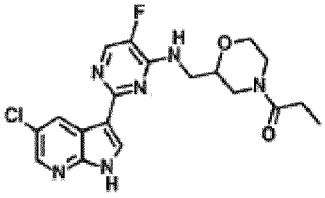
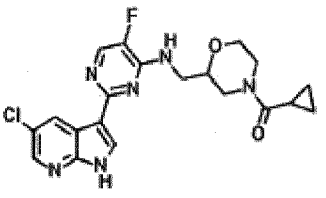
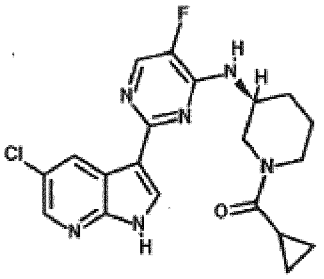
397	398	399
		
400	401	402
		
403	404	405
		
406	407	408
		

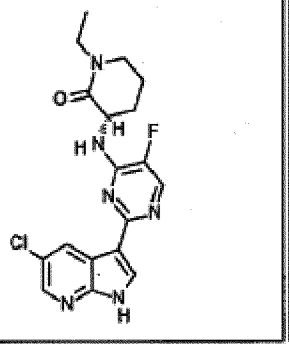
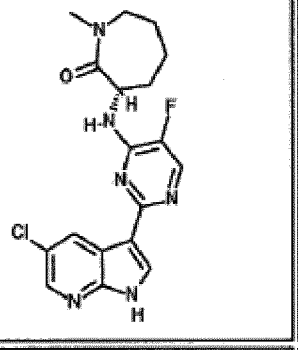
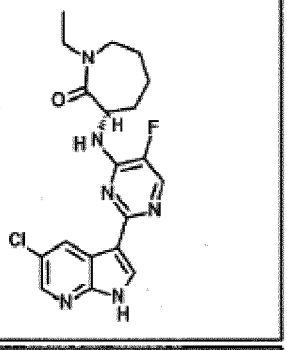
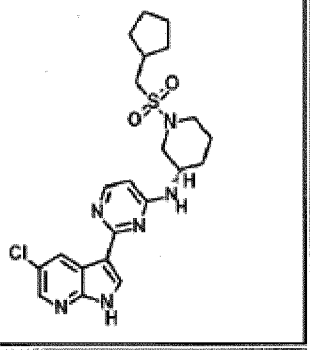
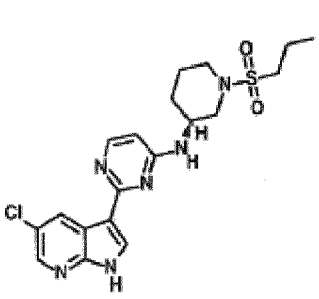
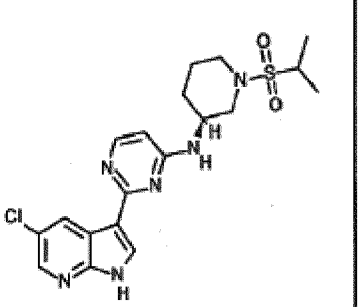
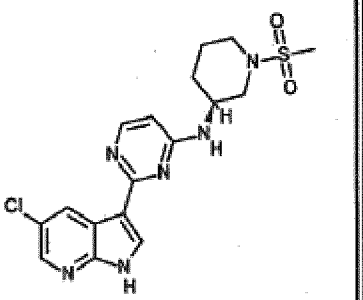
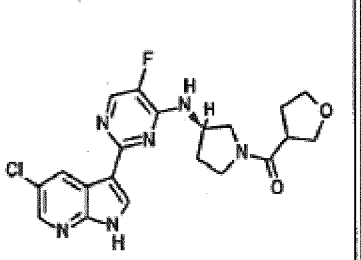
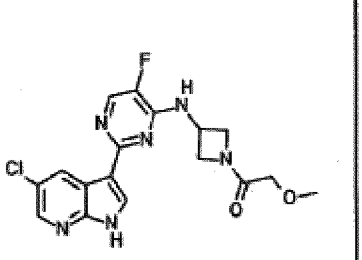
409	410	411
		
412	413	414
		
415	416	417
		
418	419	420
		

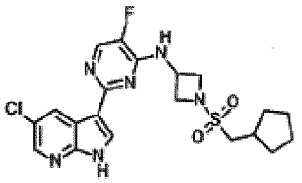
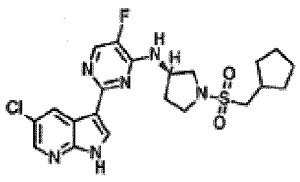
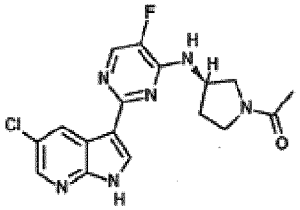
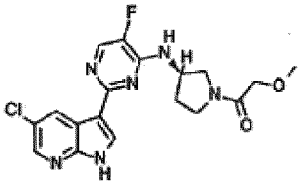
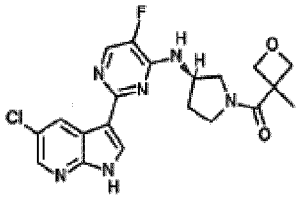
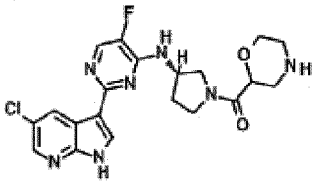
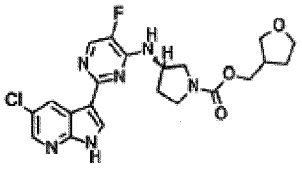
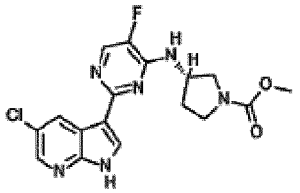
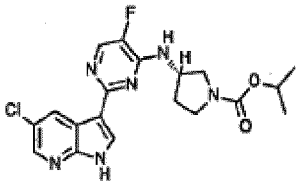
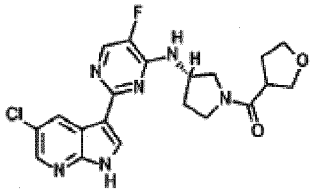
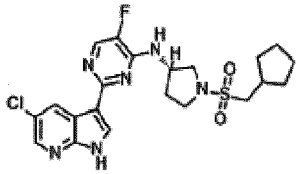
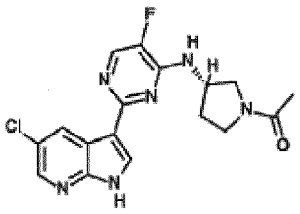
421	422	423
		

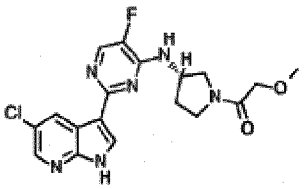
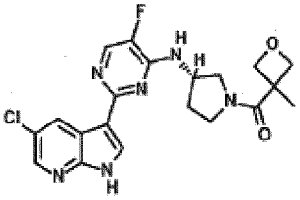
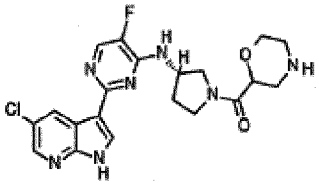
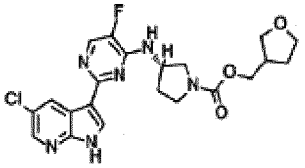
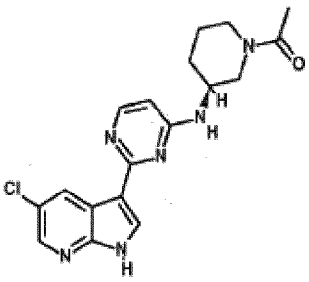
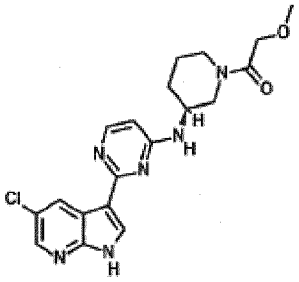
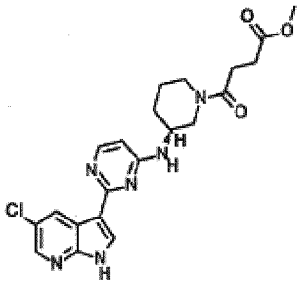
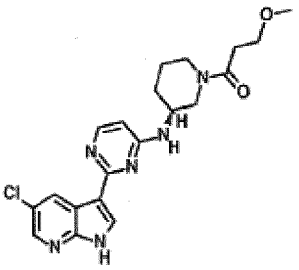
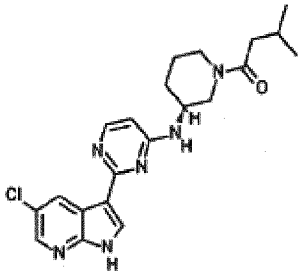
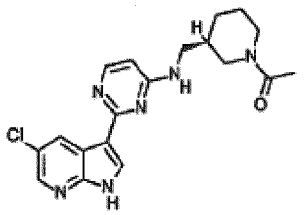
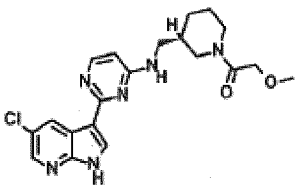
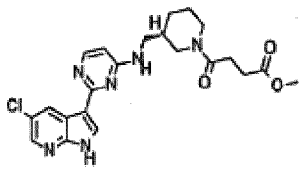
424


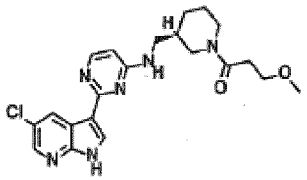
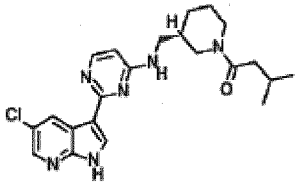
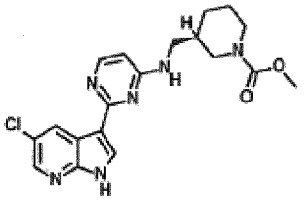
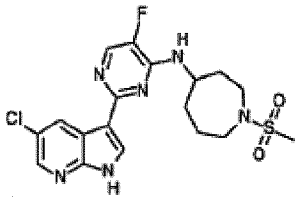
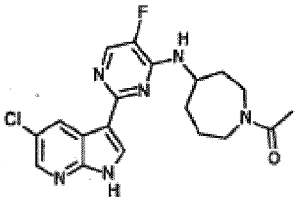
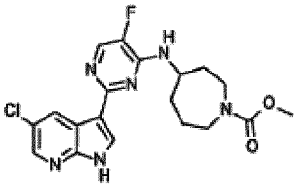
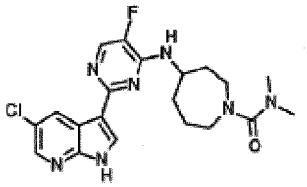
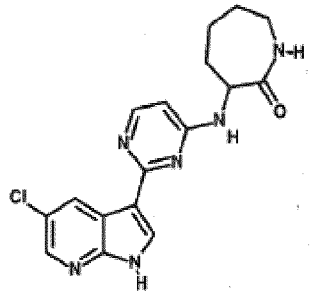
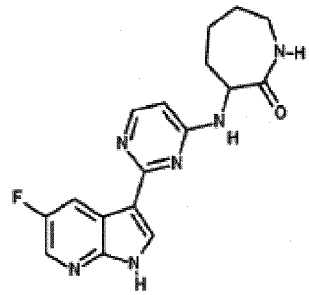
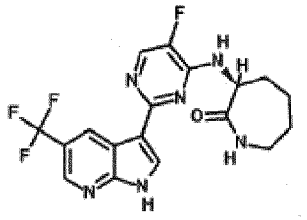
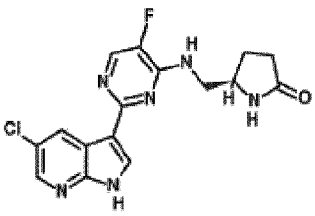
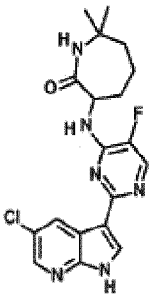
	434	435
		
436	437	438
		
439	440	441
		
442	443	444
		

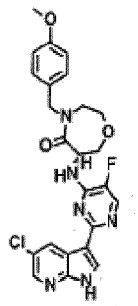
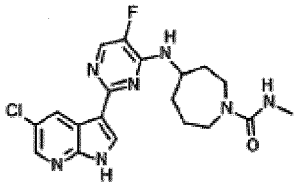
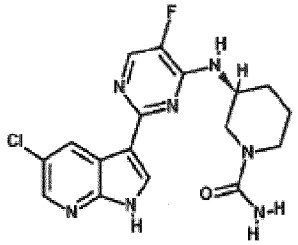
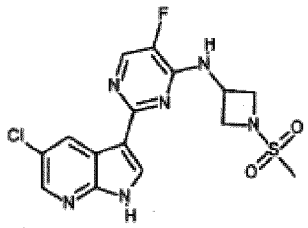
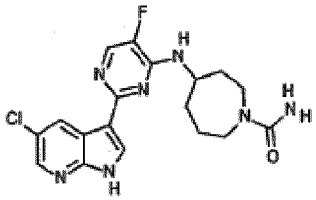
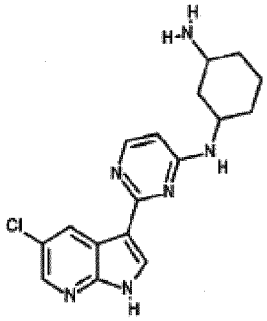
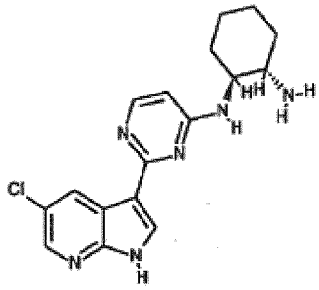
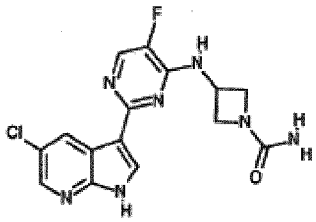
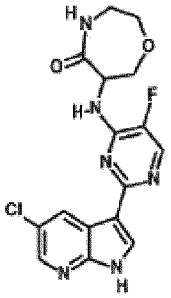
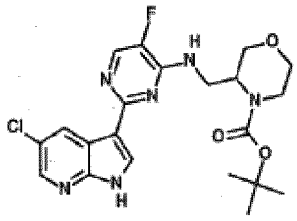
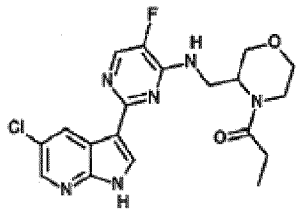
445	446	447
		
448	**449**	**450**
		
451		
		

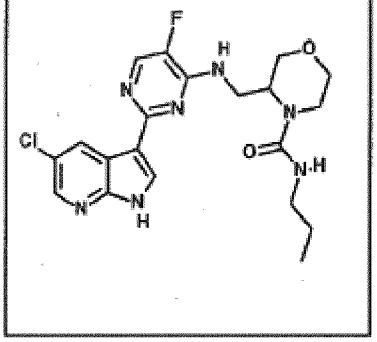
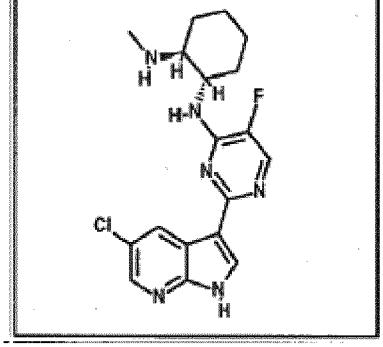
460	461	462
		
463	464	465
		
466	467	468
		

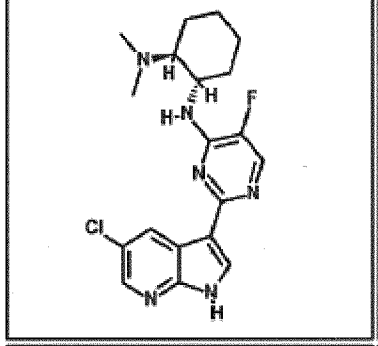
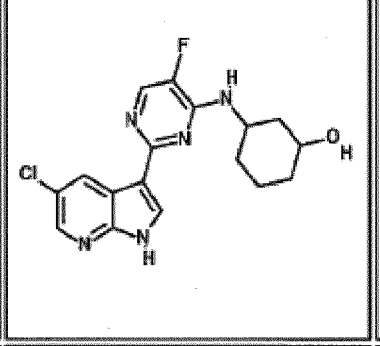
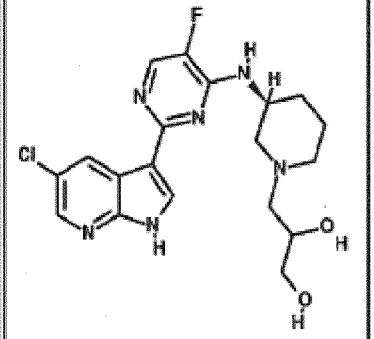
469	470	471
		
472	473	474
		
475	476	477
		
478	479	480
		

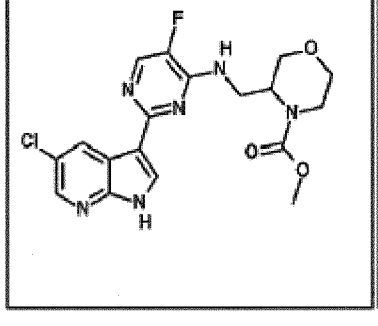
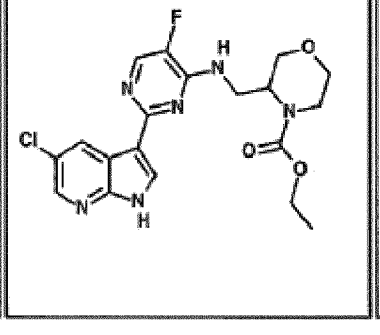
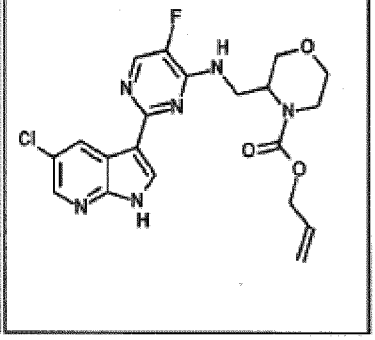
481	482	483
		
484	485	486
		
487	488	489
		
490	491	492
		

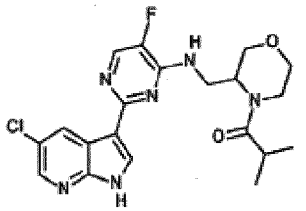
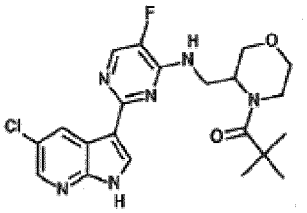
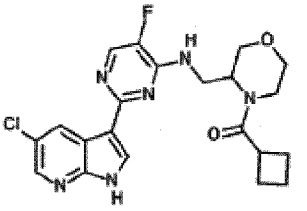
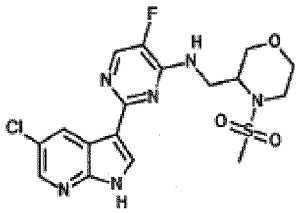
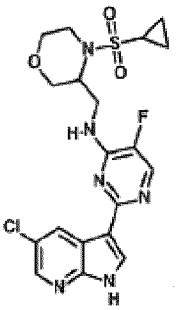
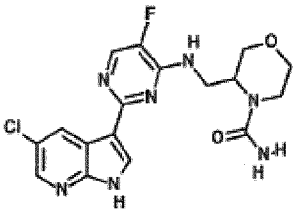
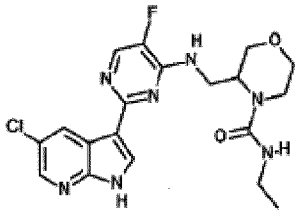
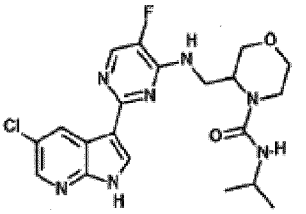
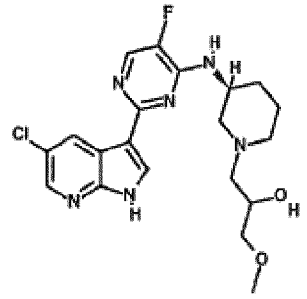
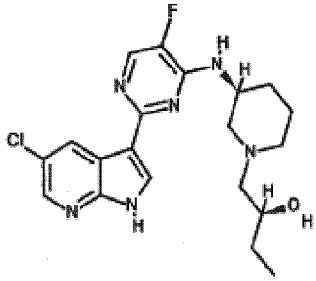
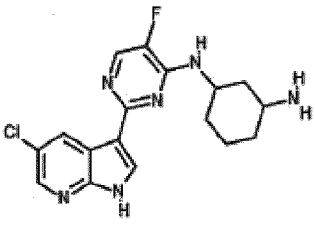
493	494	495
		
496	497	498
		
499	500	501
		
502	503	504
		

505	506	507
		
508	509	510
		
511	512	513
		
	515	516
		

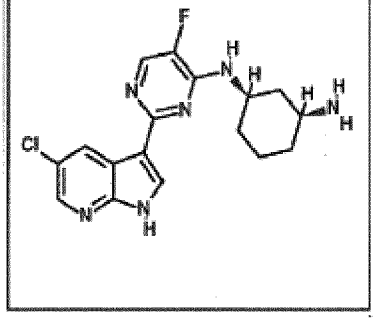
517	522
	

523	524	525
		

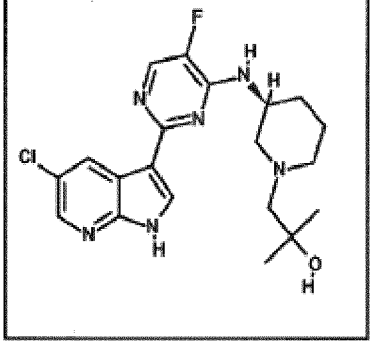
526	527	528
		

529	530	531
		
532	533	534
		
535	536	537
		
538		540
		

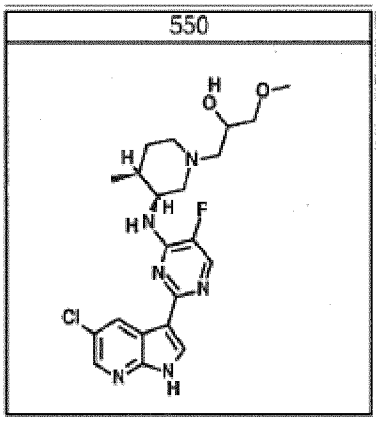
542



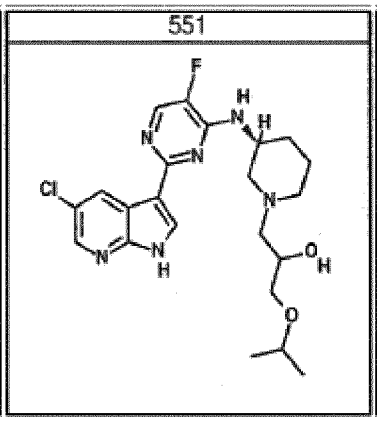
546



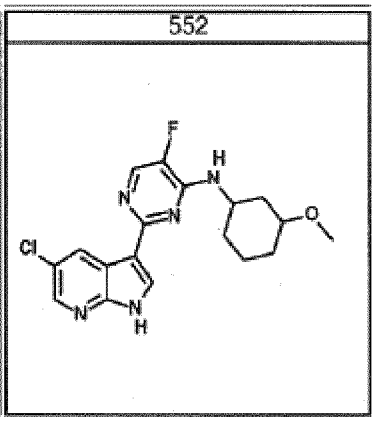
550



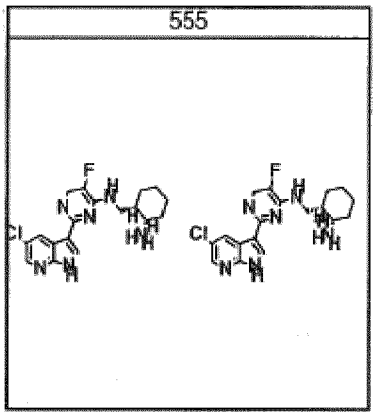
551



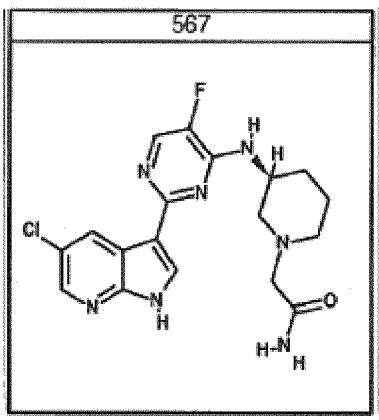
552



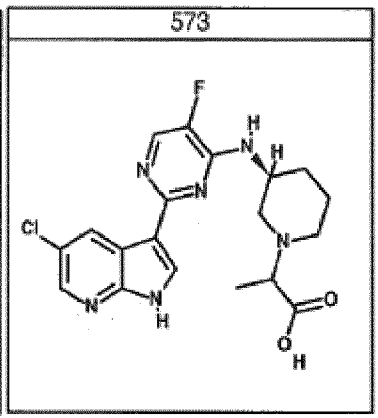
555



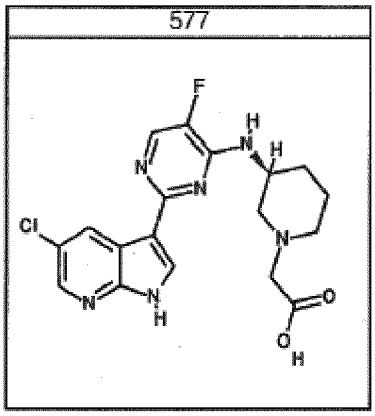
567

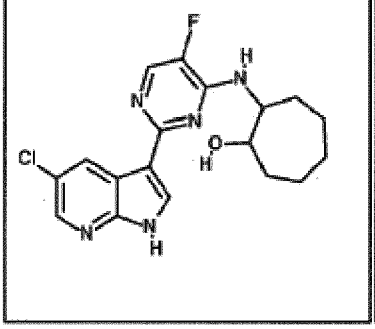
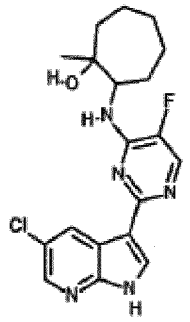


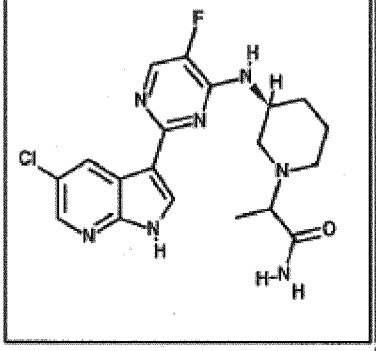
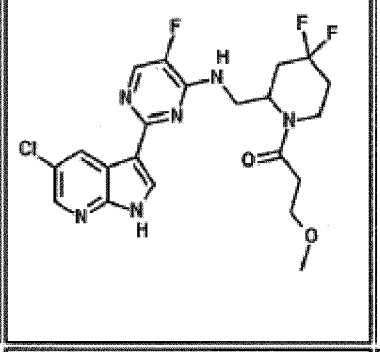
573

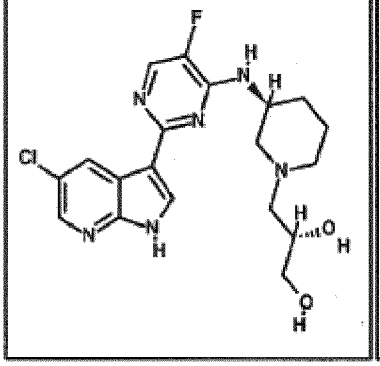
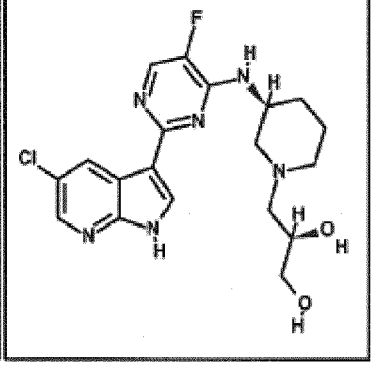


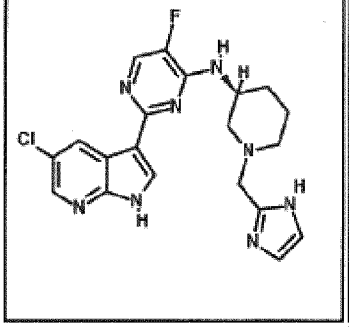
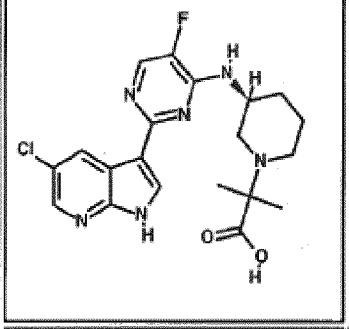
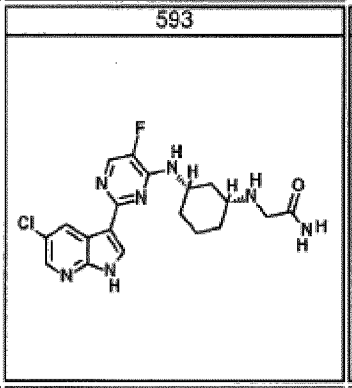
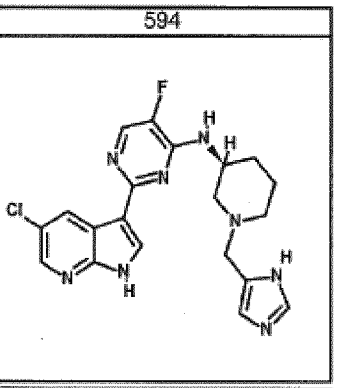
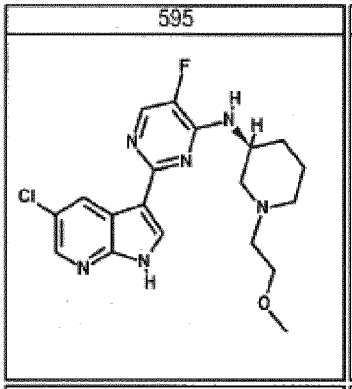
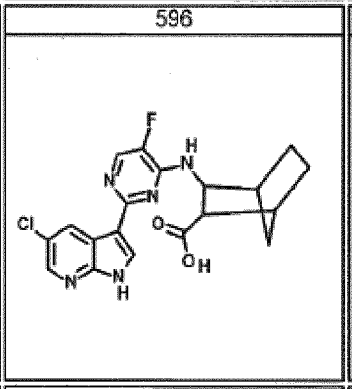
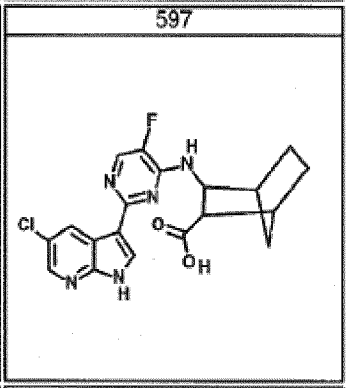
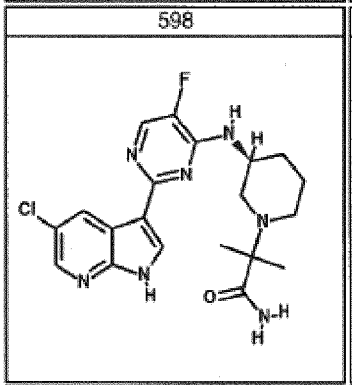
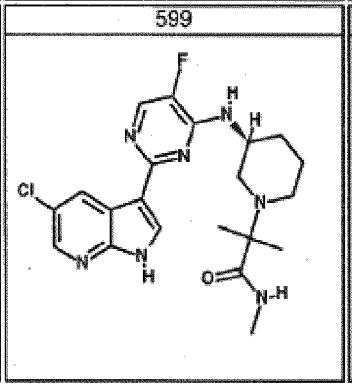
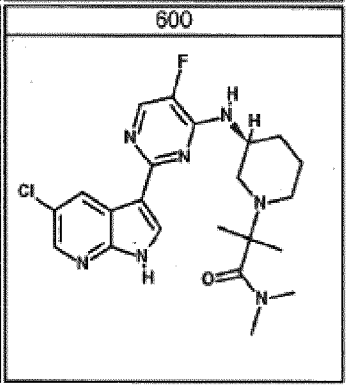
577

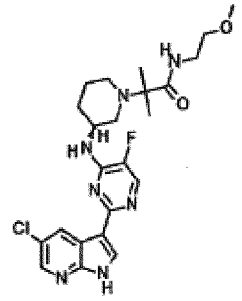
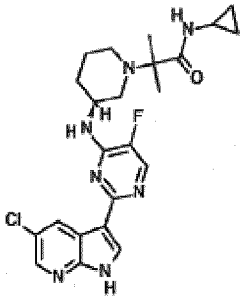
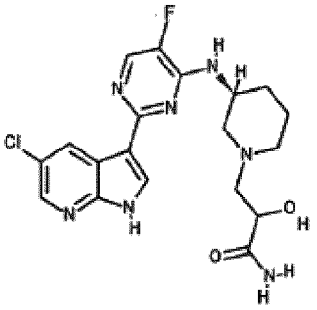
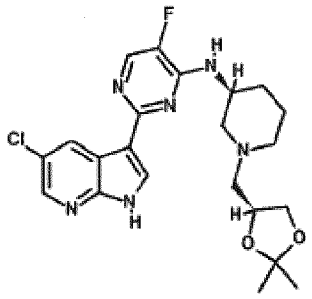
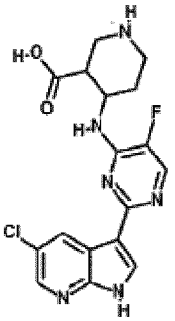
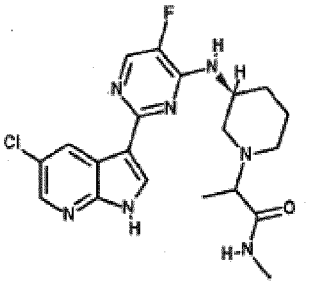
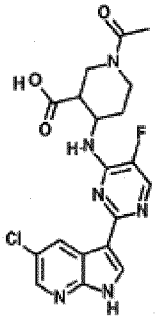
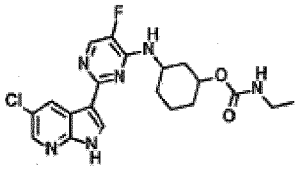
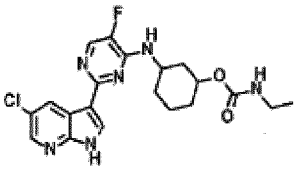
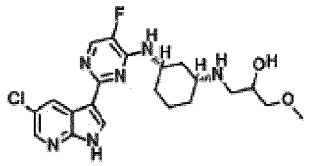


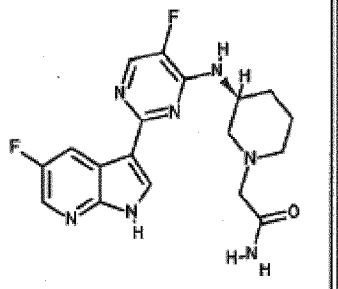
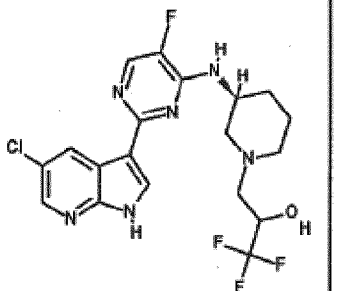
580	581
	

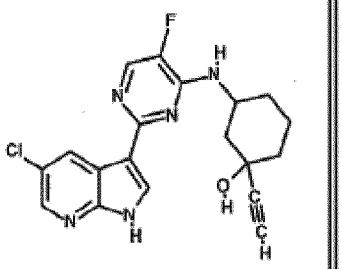
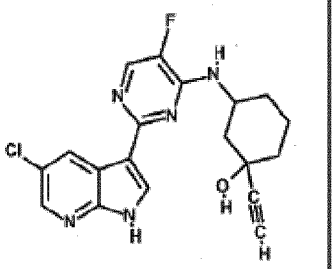
583	584
	

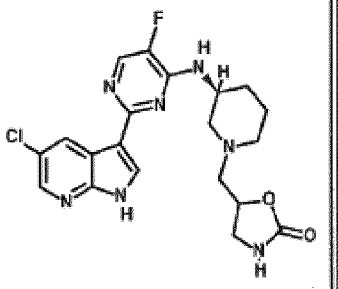
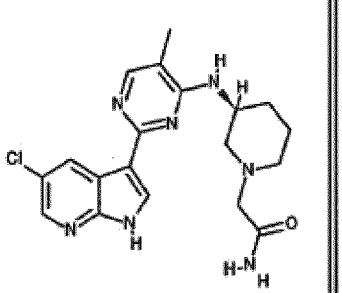
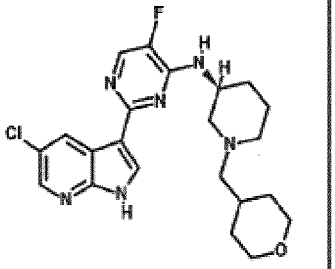
587	588
	

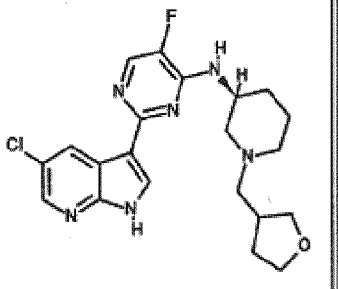
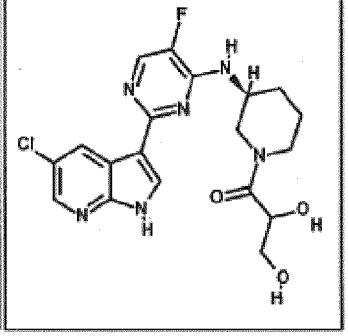
589	590	
		
	593	594
		
595	596	597
		
598	599	600
		

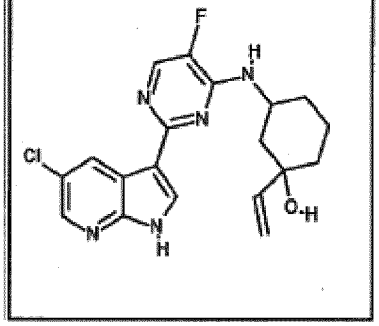
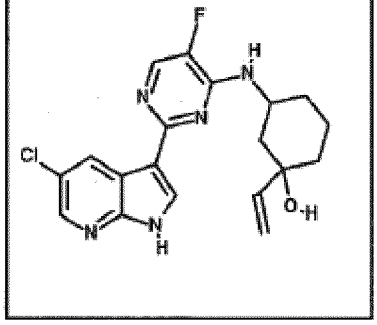
601	602	603
		
604	**605**	**606**
		
607	**608**	**609**
		
610		
		

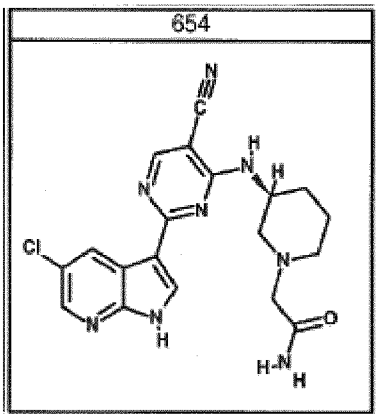
613	614
	

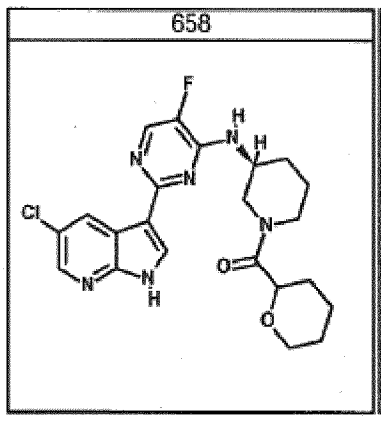
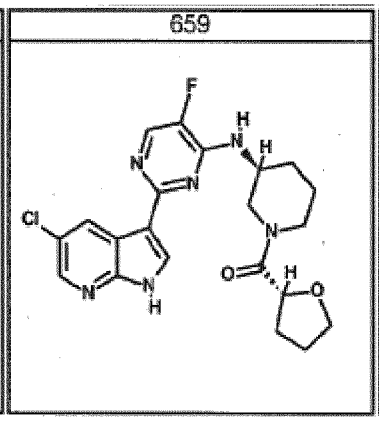
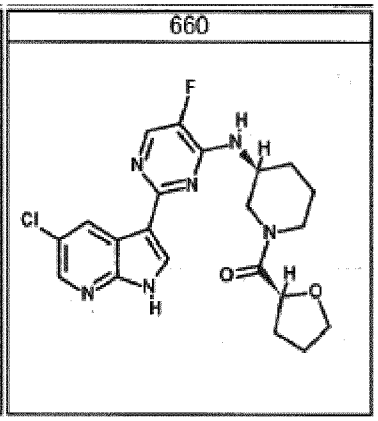
617	618
	

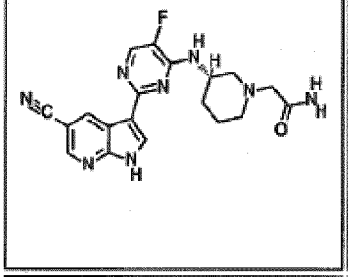
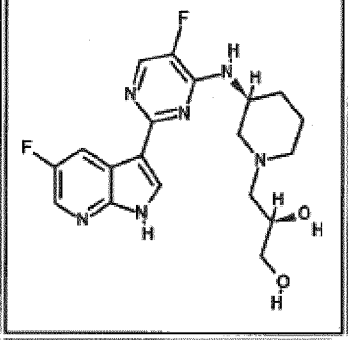
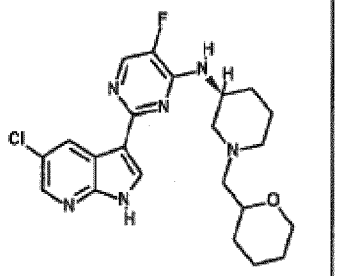
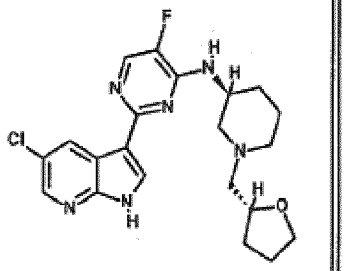
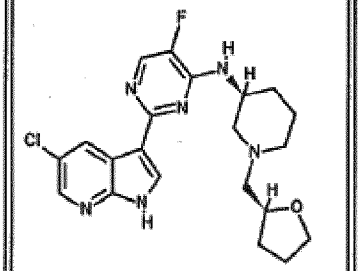
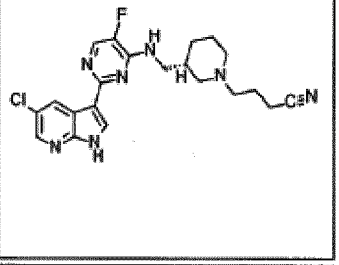
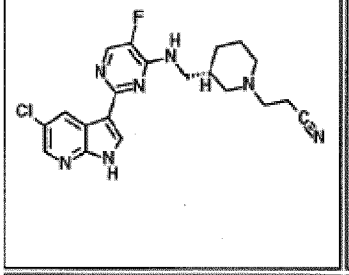
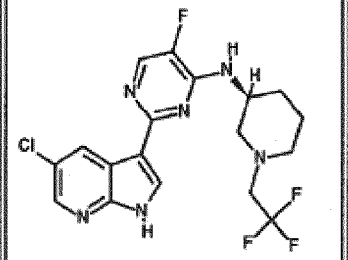
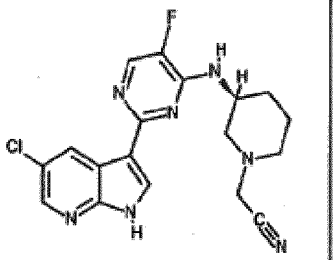
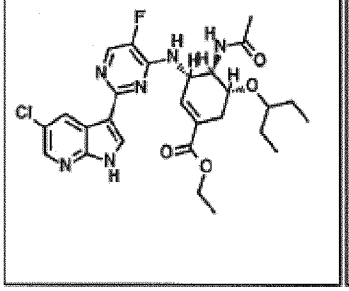
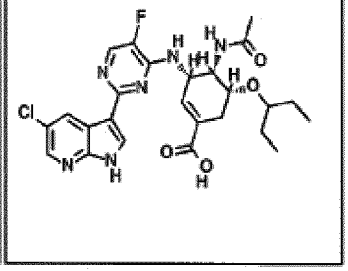
619	620	621
		

622	623
	

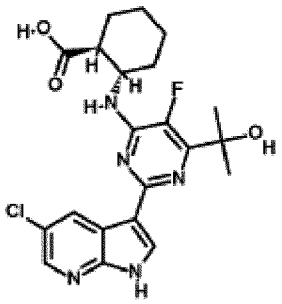
627	628
	

654


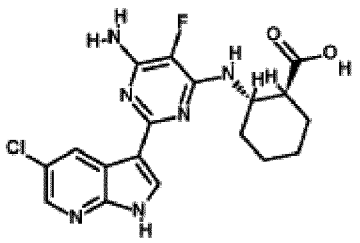
658	659	660
		

661	662	663
		
664	665	666
		
667	668	669
		
670	671	
		

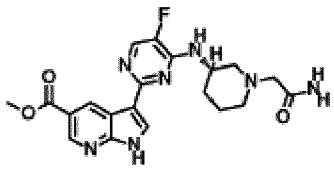
673



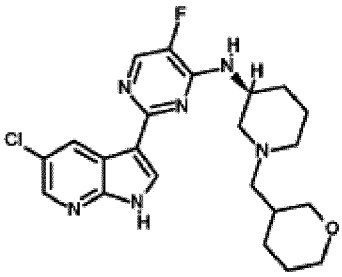
674



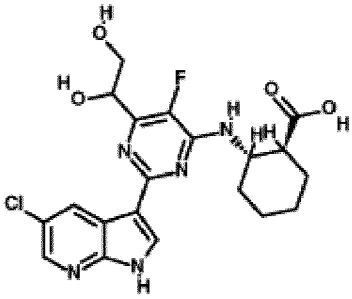
675



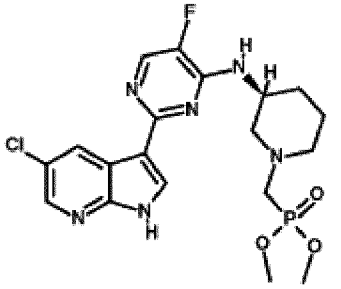
676



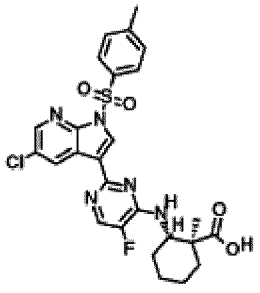
687



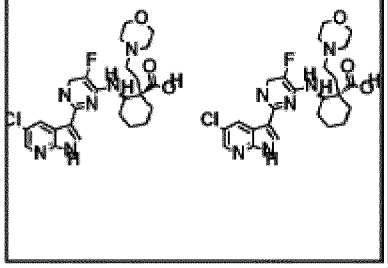
690



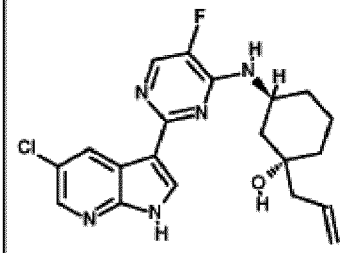
707



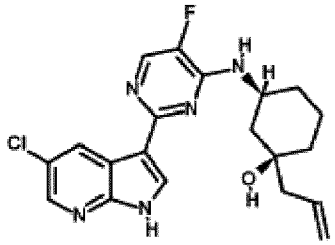
711



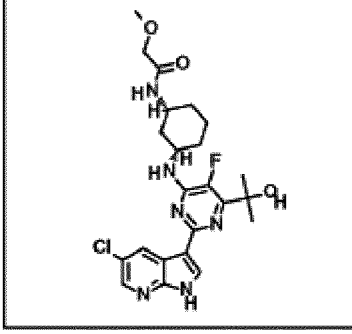
712



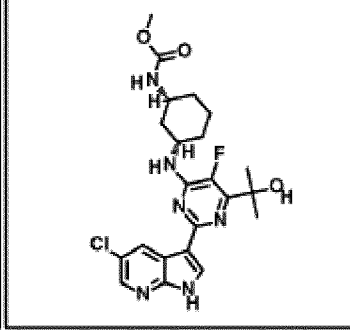
713



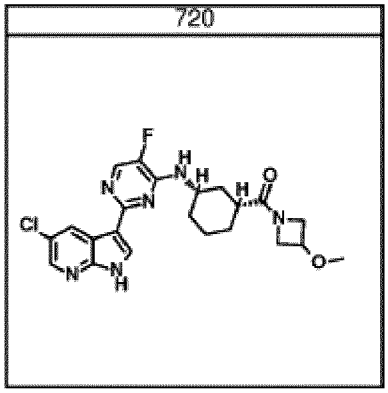
715



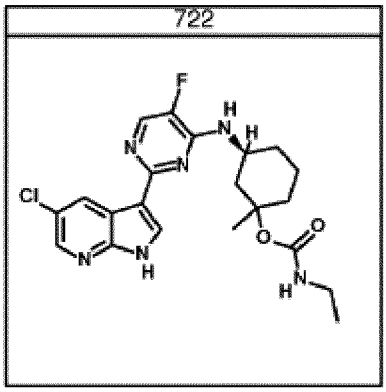
716



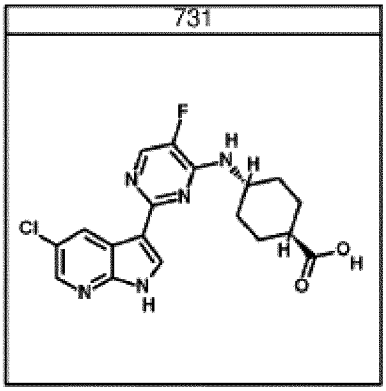
720

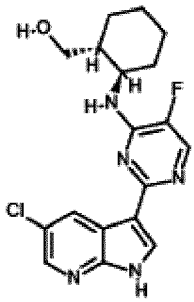
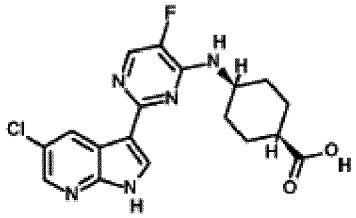
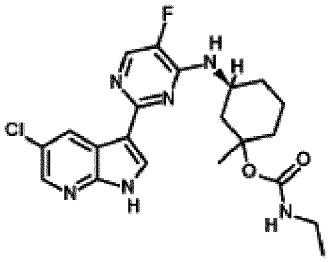
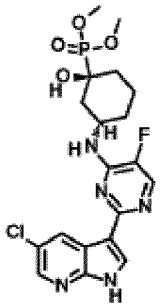
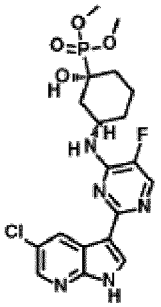
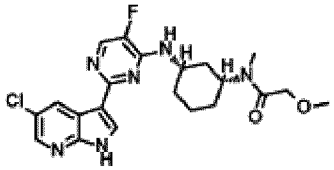
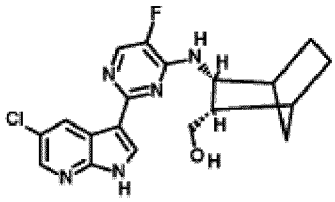
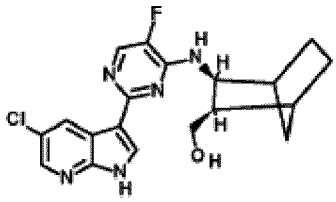
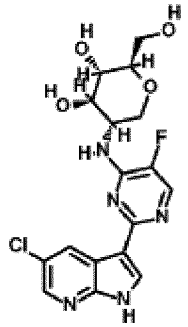
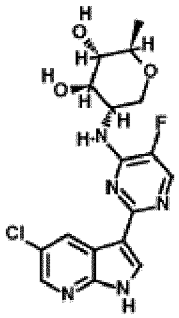
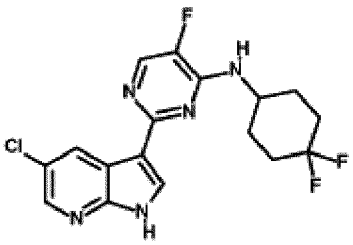
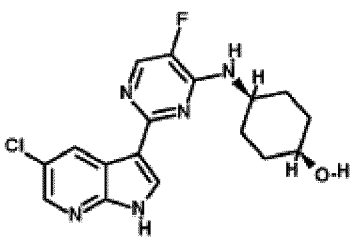


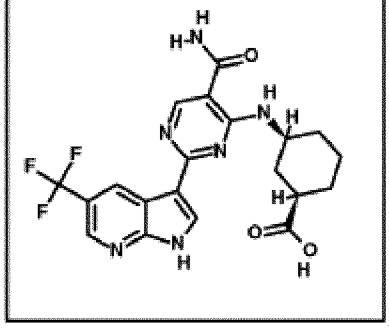
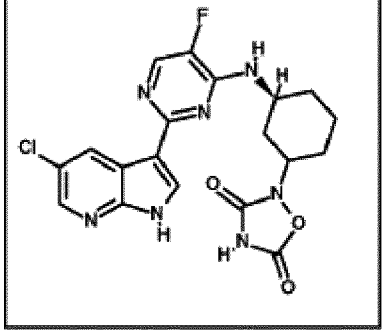
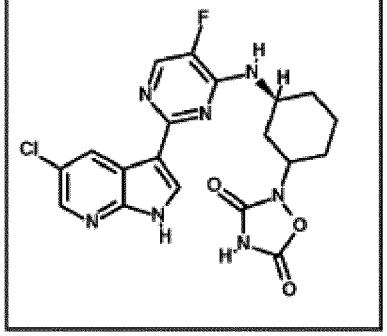
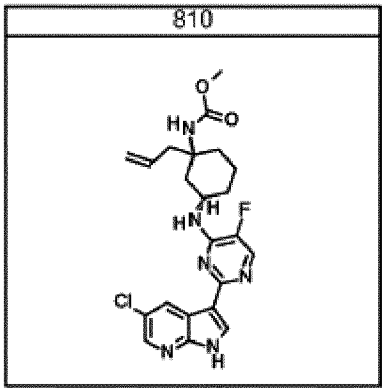
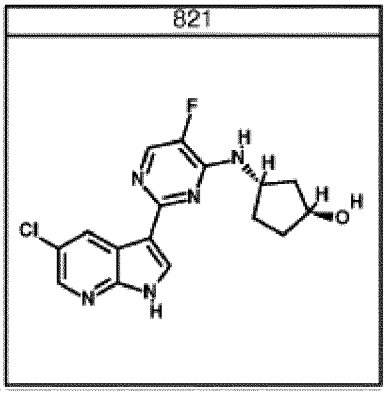
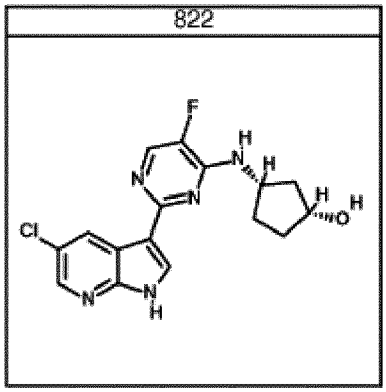
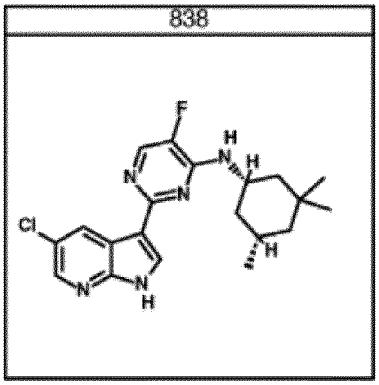
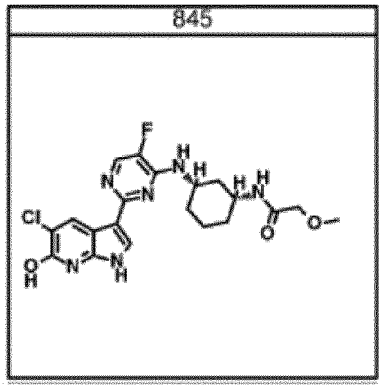
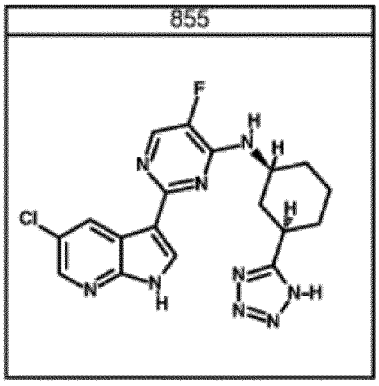
722

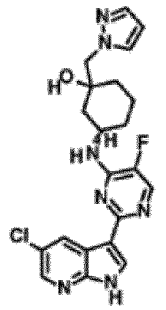
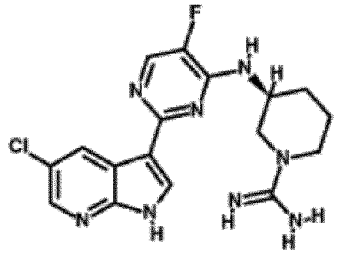
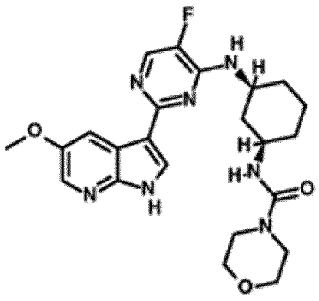


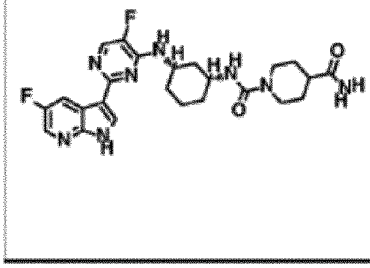
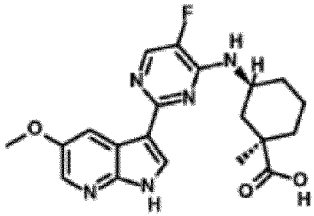
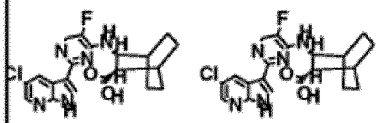
731

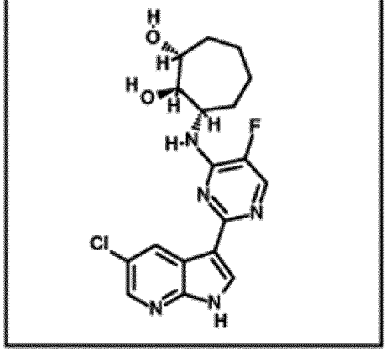
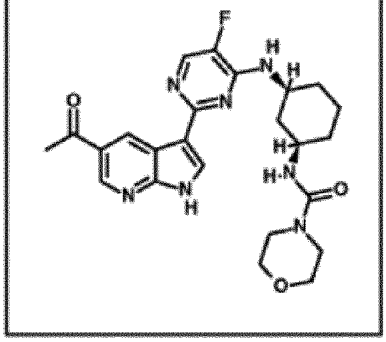


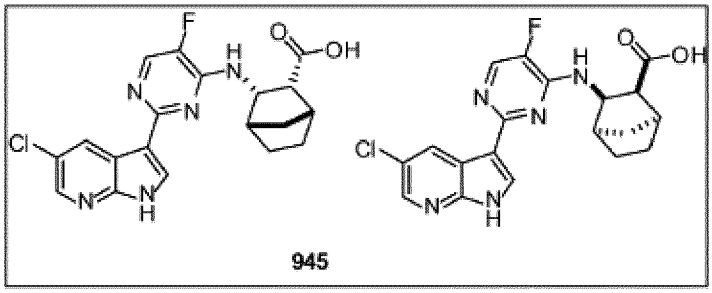
732	733	740
		
741	742	745
		
760	761	777
		
781	787	788
		

794	796	798
		
810	821	822
		
838	845	855
		

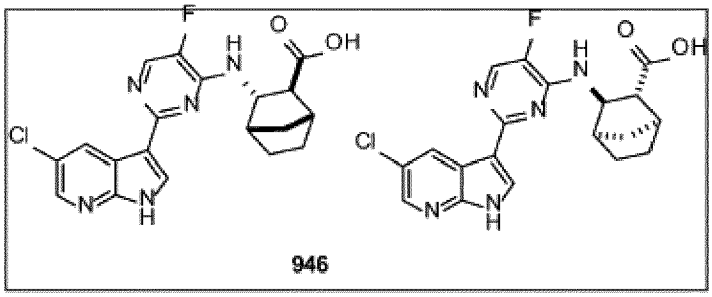
862	881	919
		

923	925	932
		

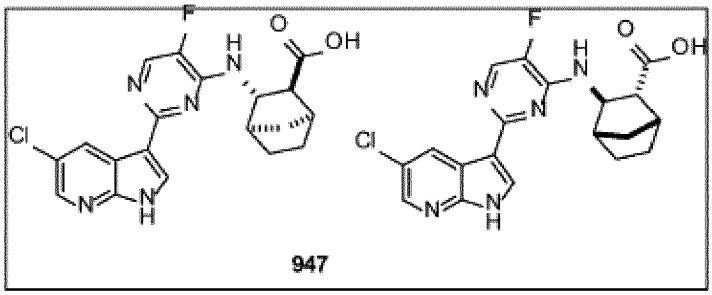
939	944
	



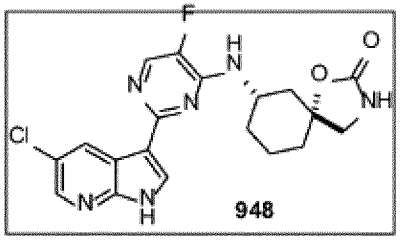
945



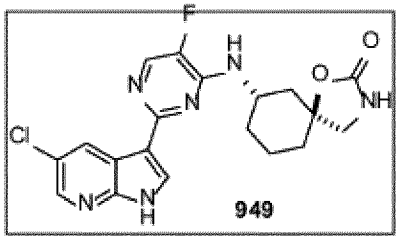
946



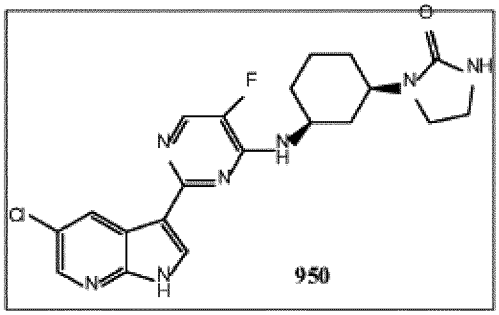
947



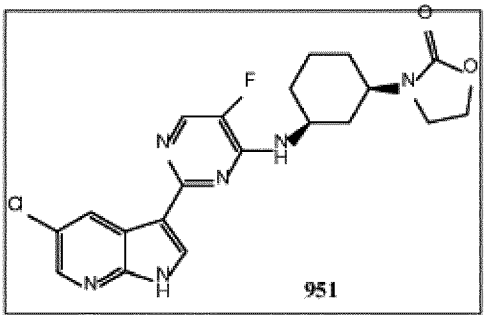
948



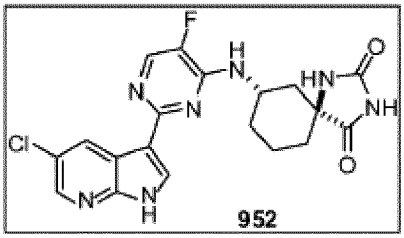
949

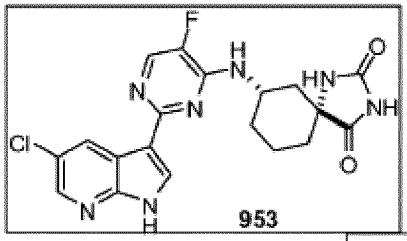


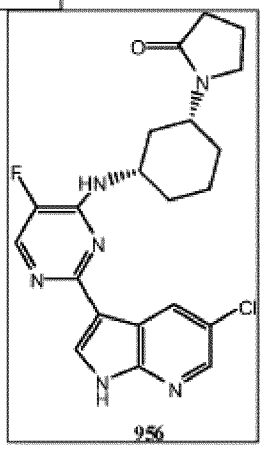
950

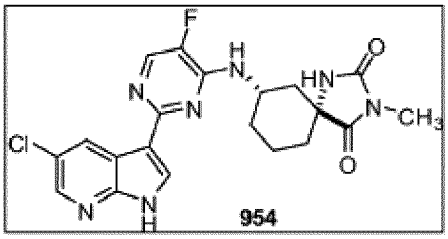


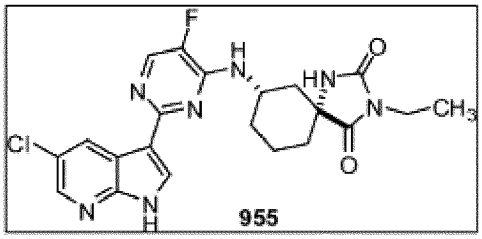
951

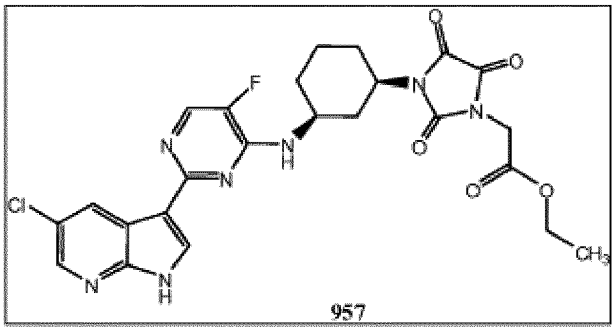

952

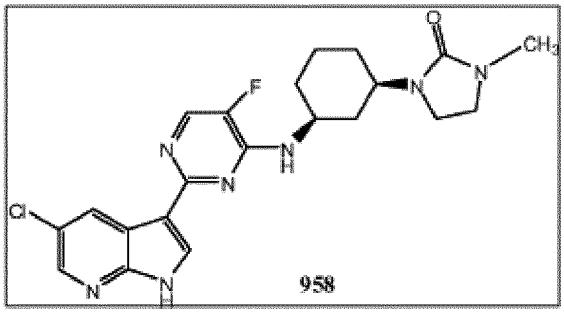

953

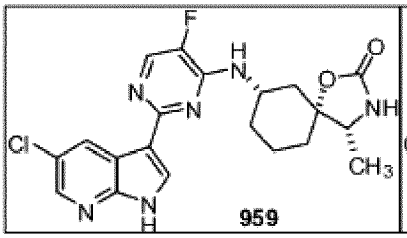

956

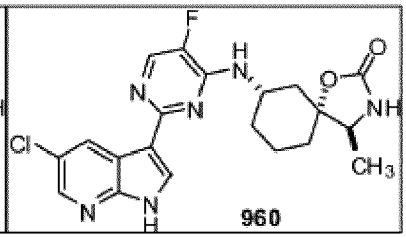

954

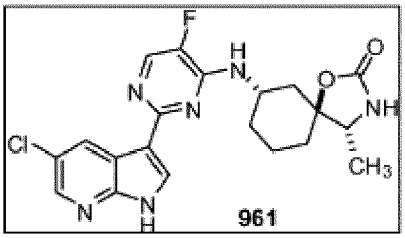

955

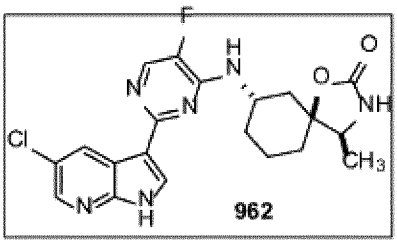

957

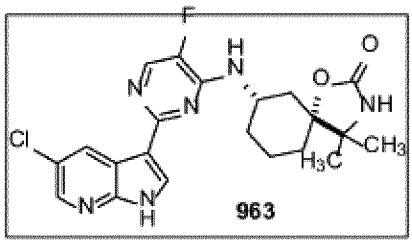

958

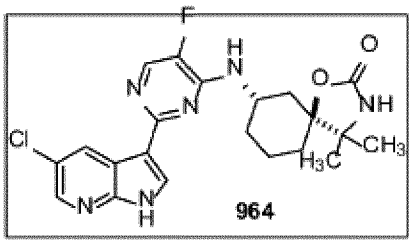

959

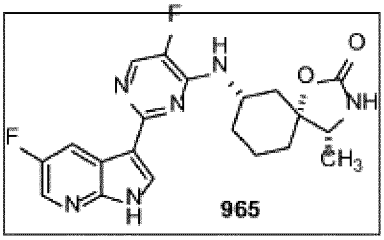

960

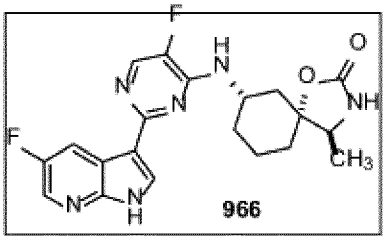

961

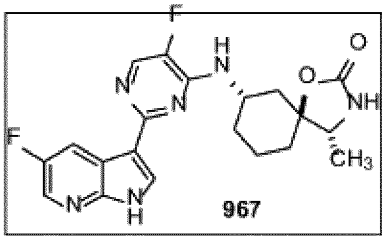

962

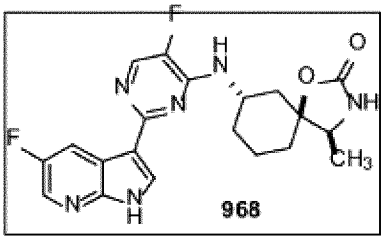

963

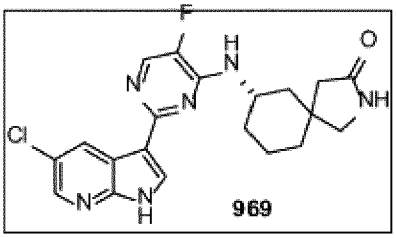

964

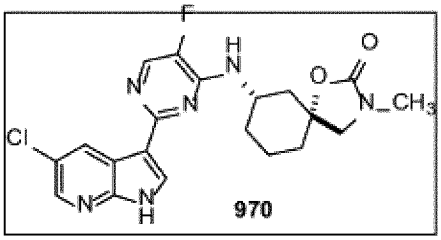

965

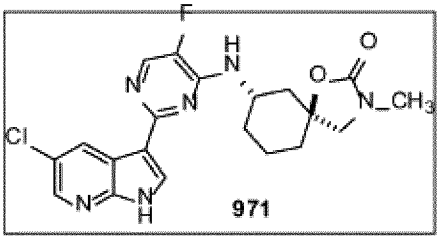

966

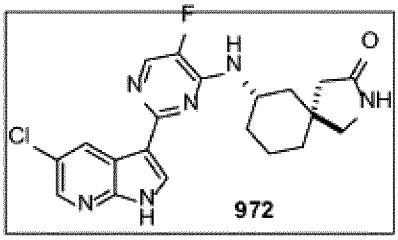

967

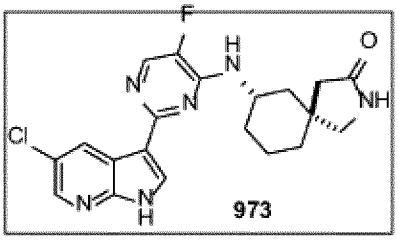

968

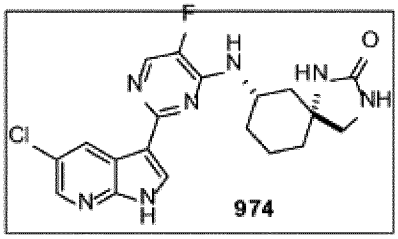

969

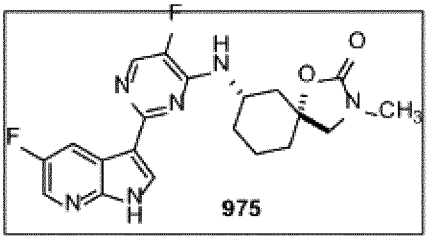

970

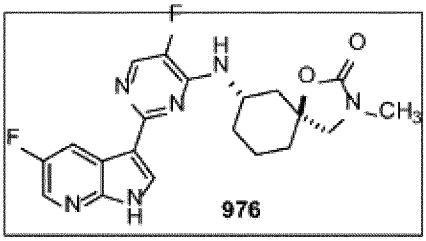

971

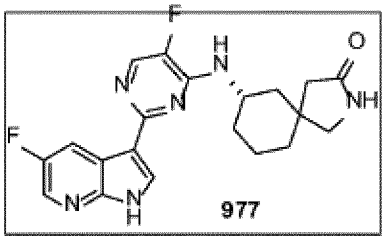

972


973

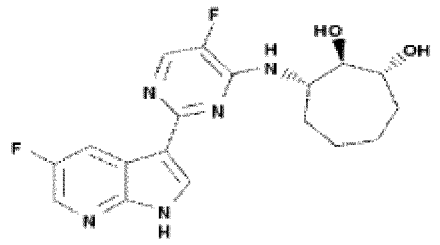

974


975

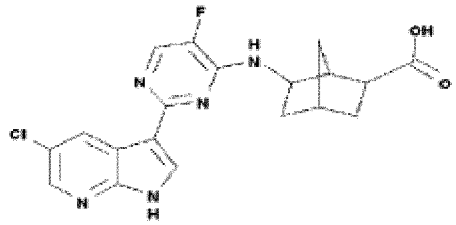

976


977

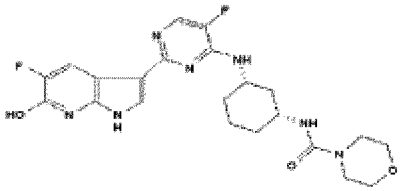
984



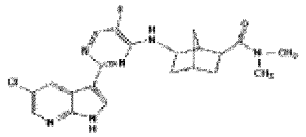
988



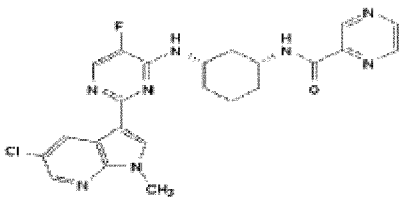
989



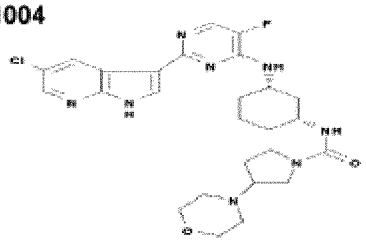
991



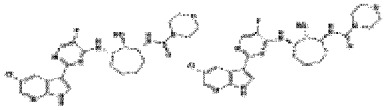
1002

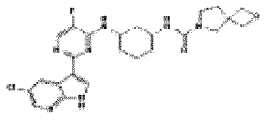
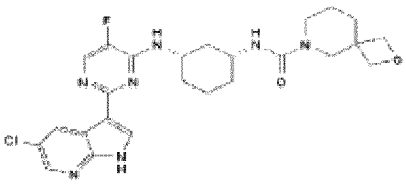
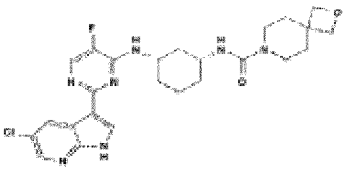
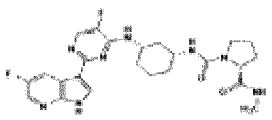


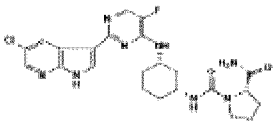
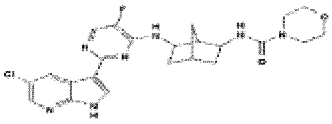
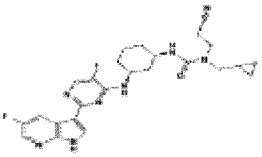
1004



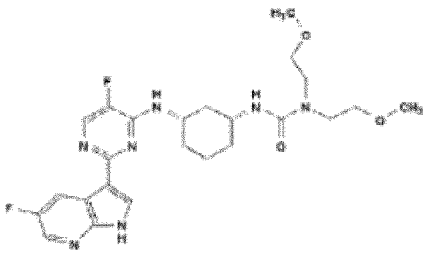
1012



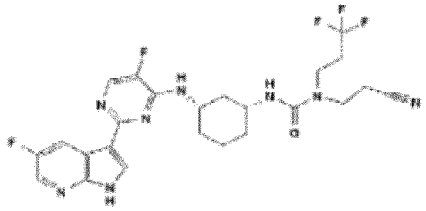
1019 	1020 	1021 
1023 		

1047 	1057 	1059 

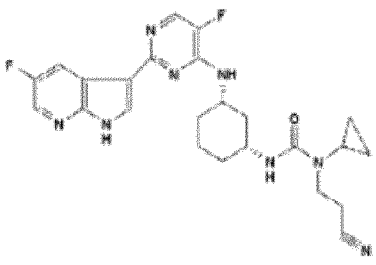
1064



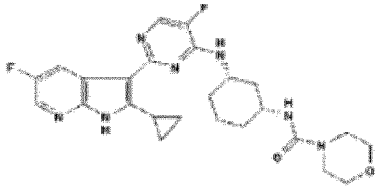
1072



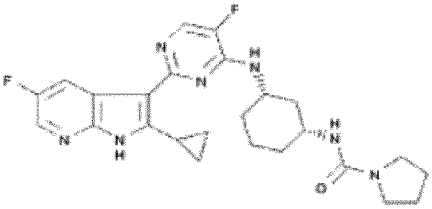
1078



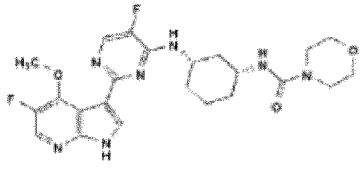
1082



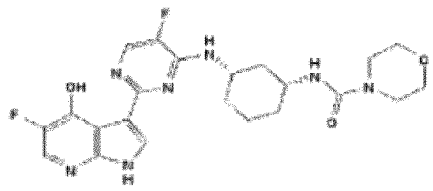
1088



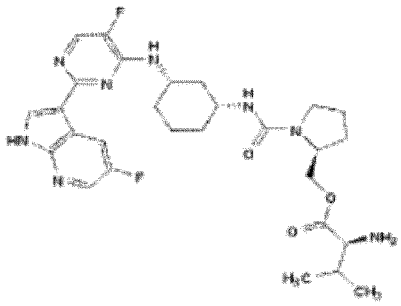
1097



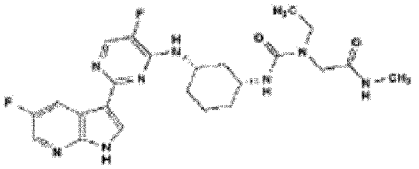
1100



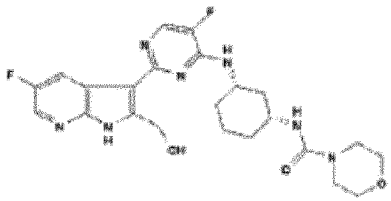
1102



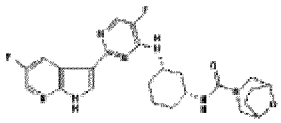
1114



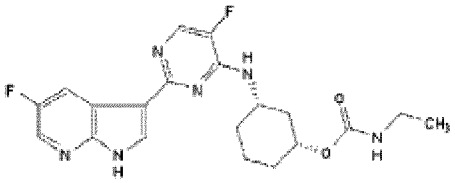
1133



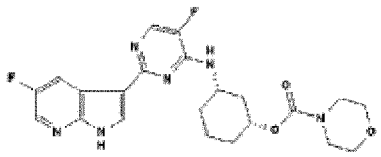
1135



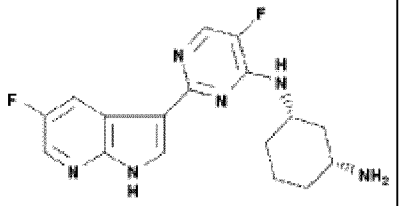
1136



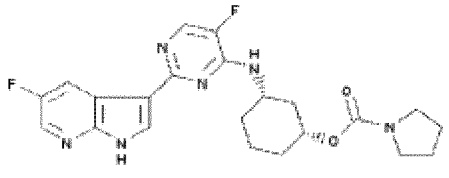
1137



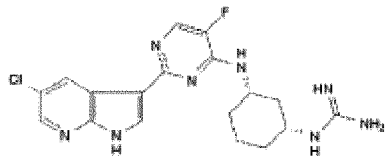
1138



1140

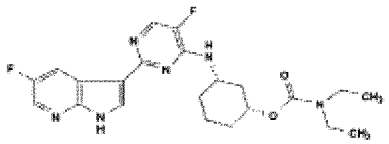


1142

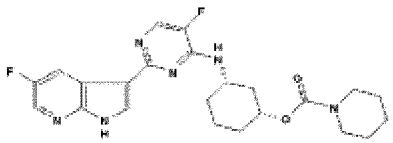


1143

1149

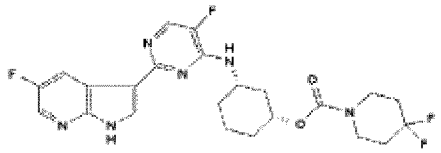


1150

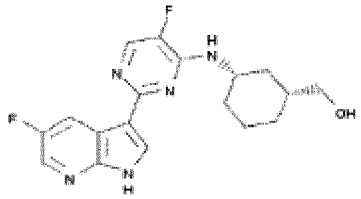


1151

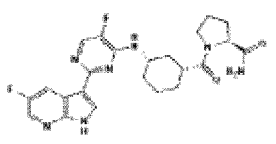
1152



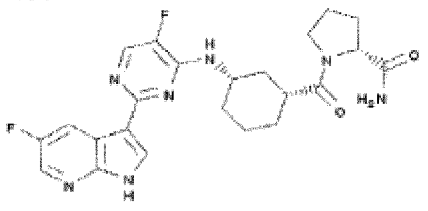
1161



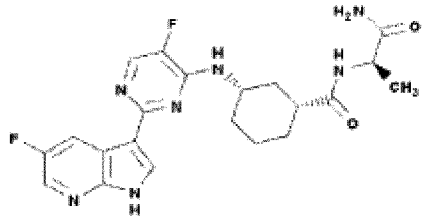
1163



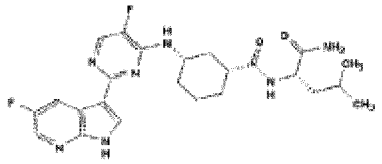
1164



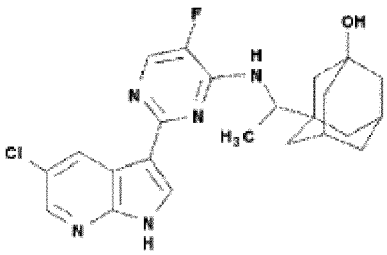
1168



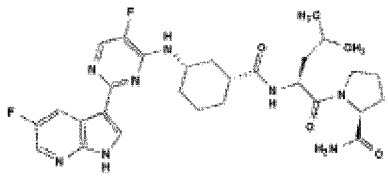
1169



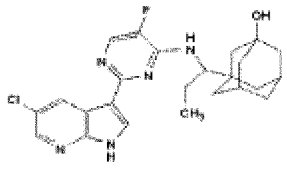
1173



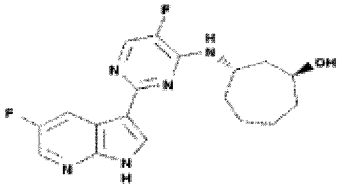
1174



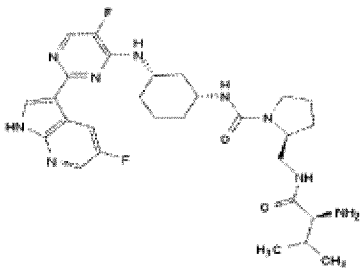
1175



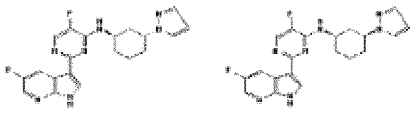
1185



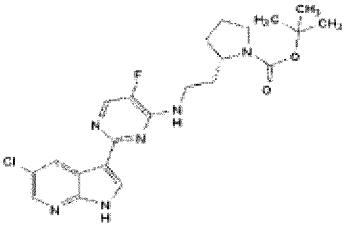
1186



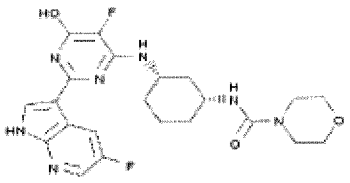
1188



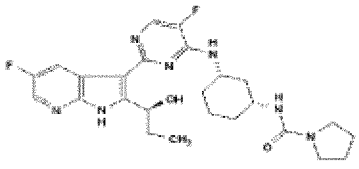
1189



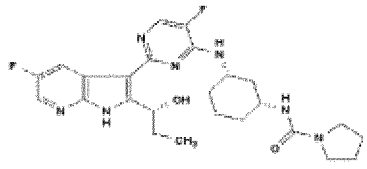
1190



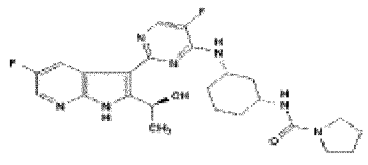
1193



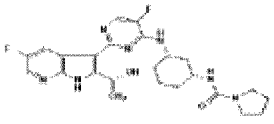
1194



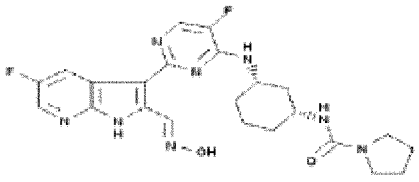
1198



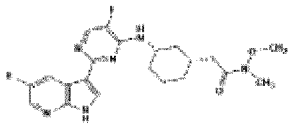
1199



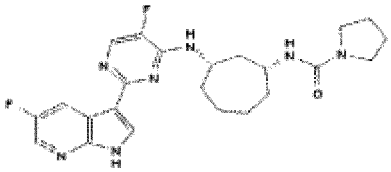
1200



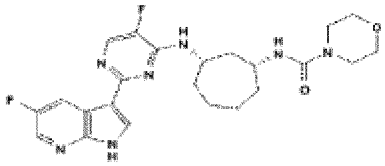
1207



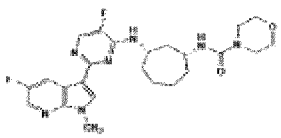
1209



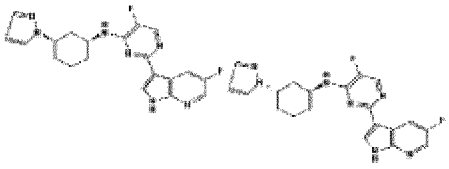
1210



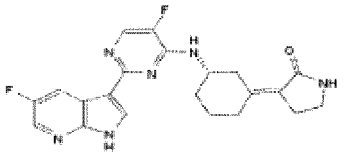
1211



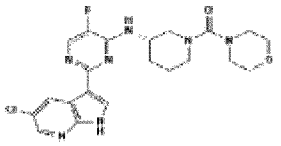
1212



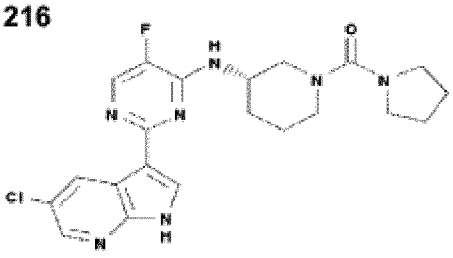
1214



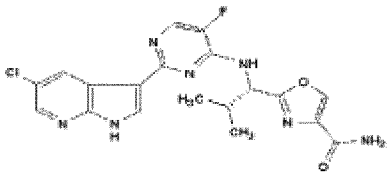
1215



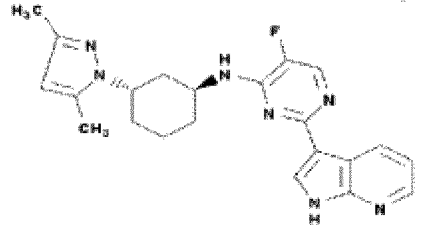
1216

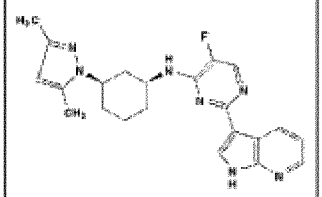
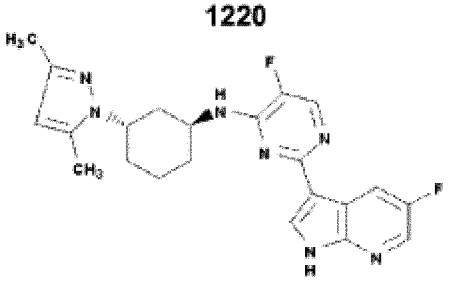


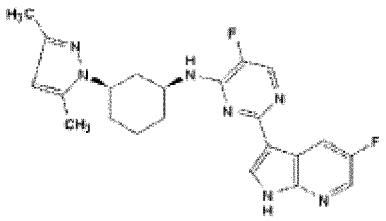
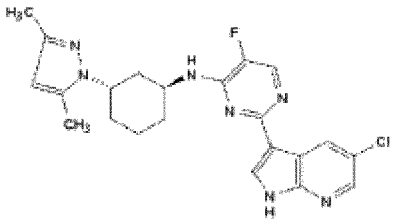
1217

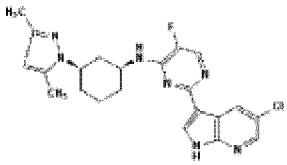
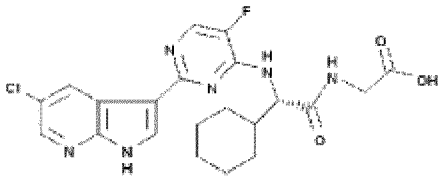
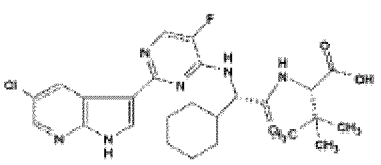


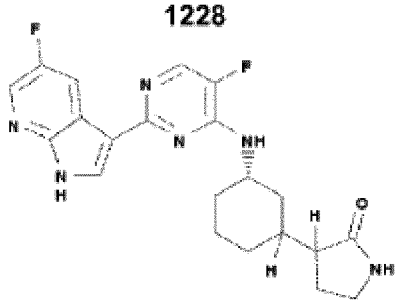
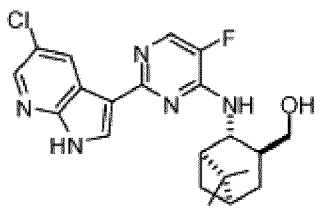
1218

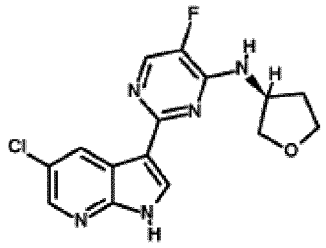
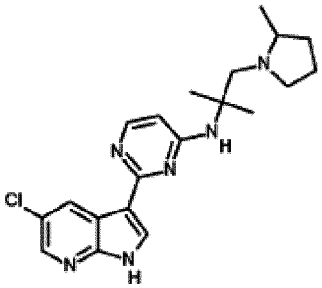
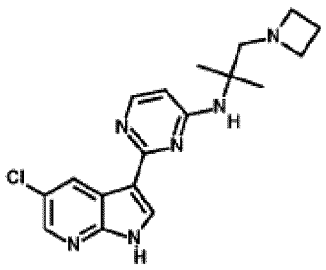
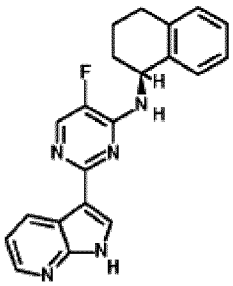
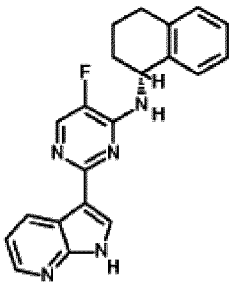
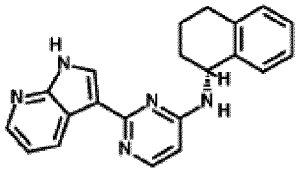
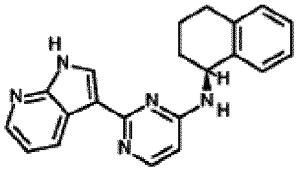
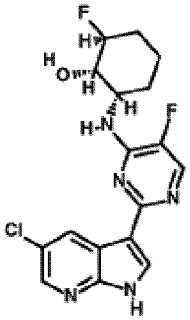
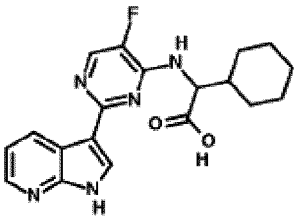
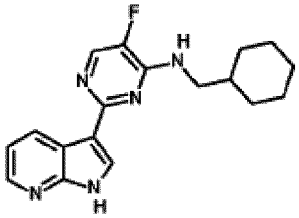
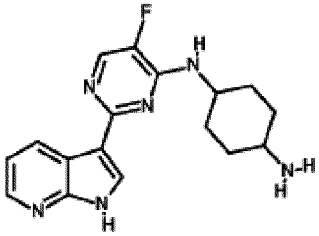
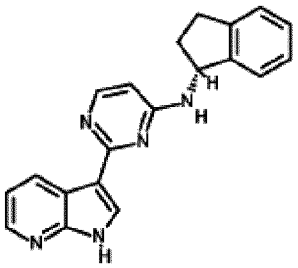


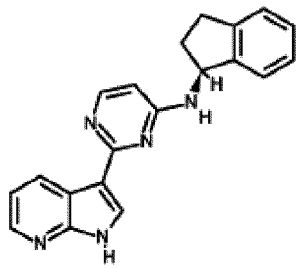
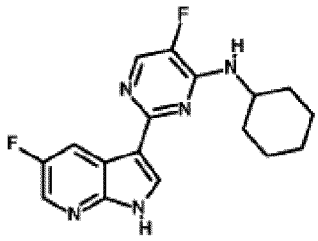
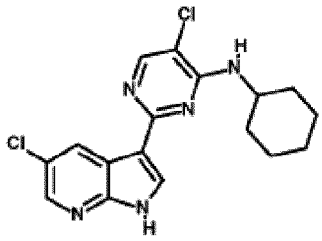
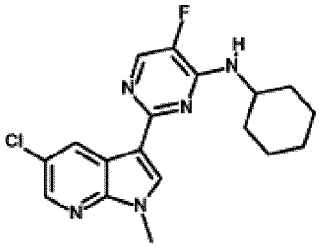
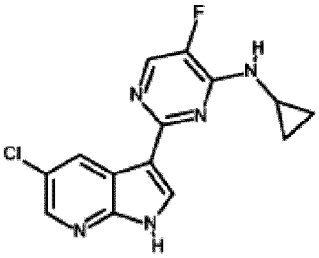
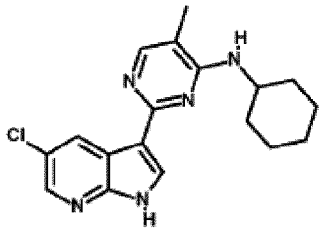
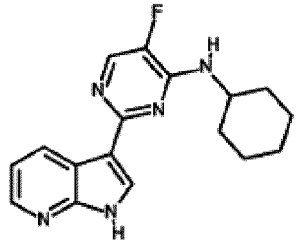
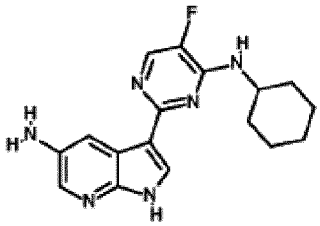
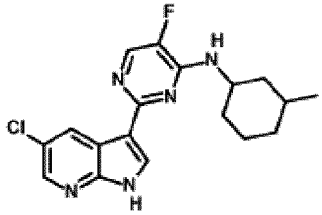
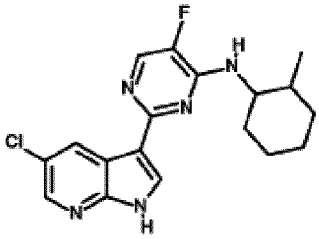
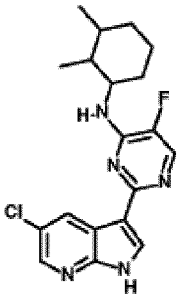
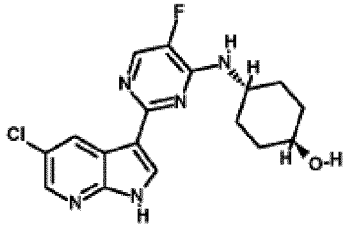
1219	1220
	

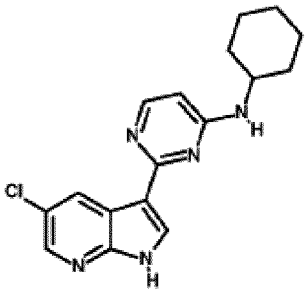
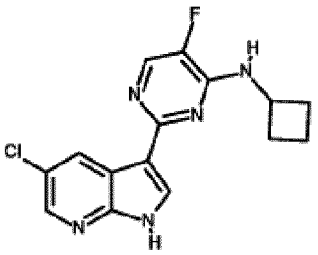
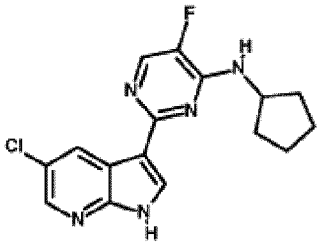
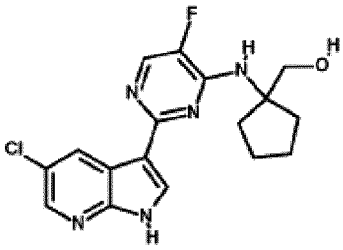
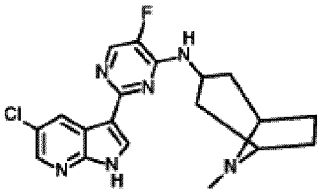
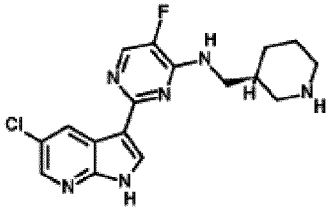
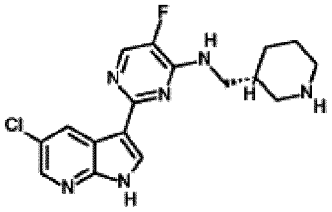
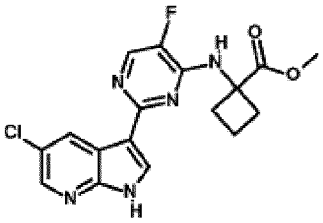
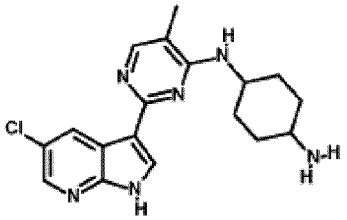
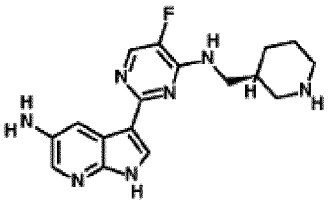
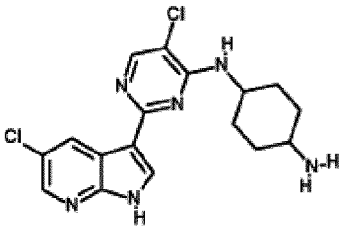
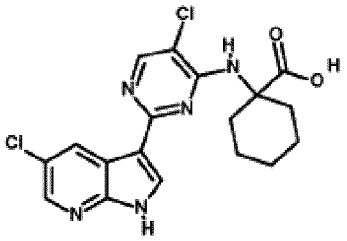
1221	1222
	

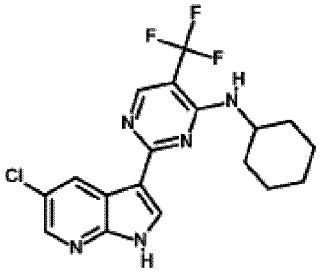
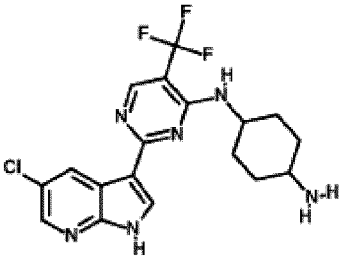
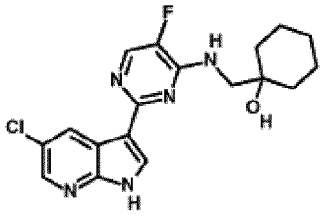
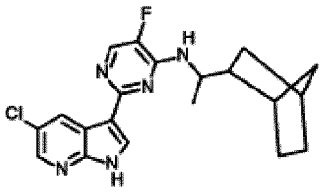
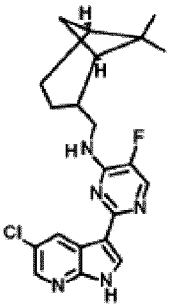
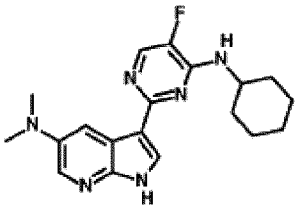
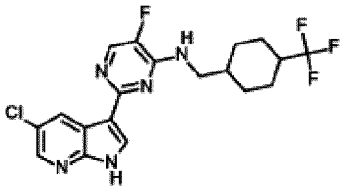
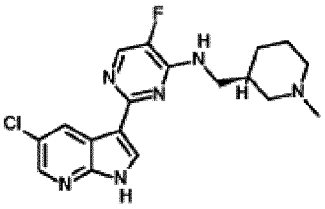
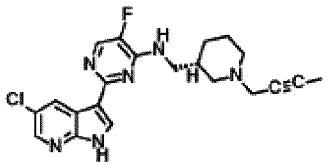
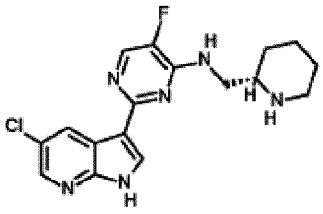
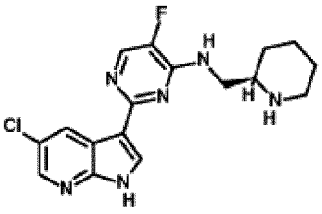
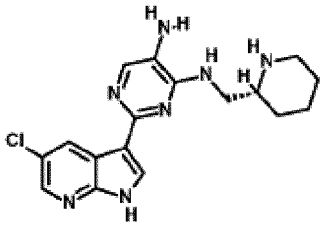
1223	1224	1225
		

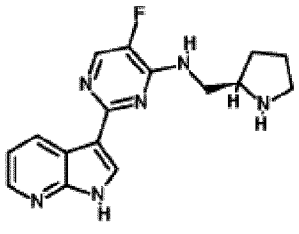
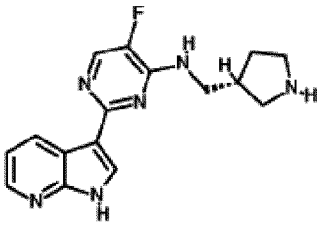
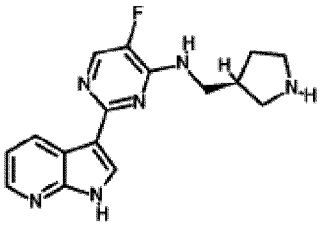
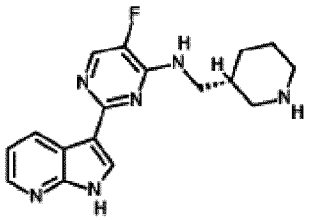
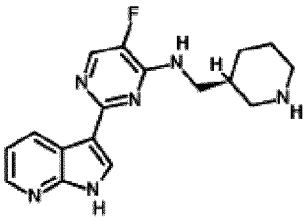
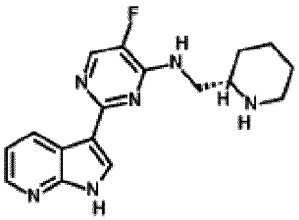
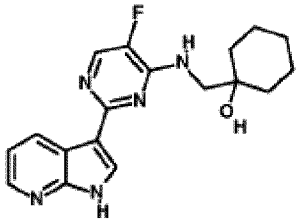
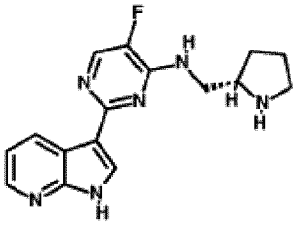
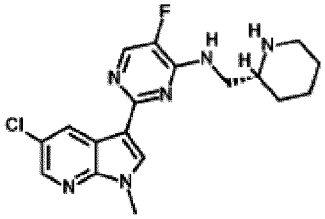
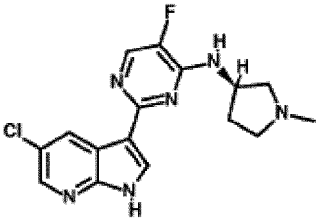
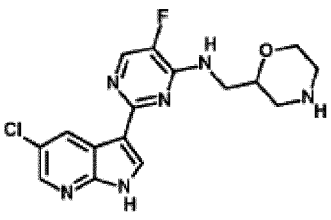
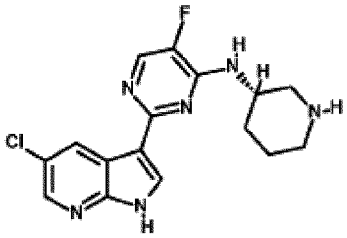
1228	1229
	

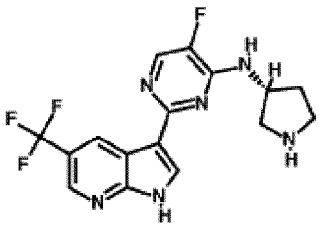
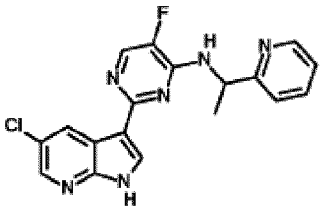
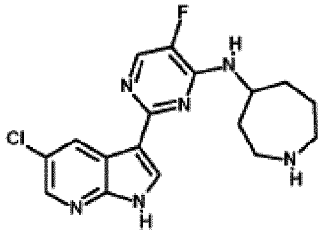
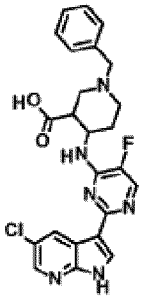
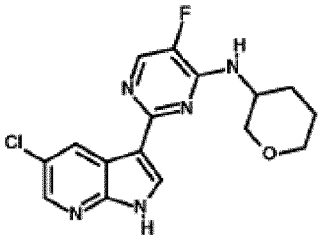
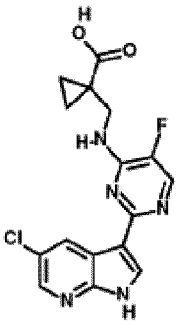
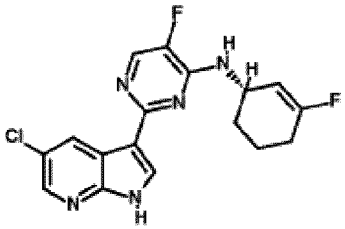
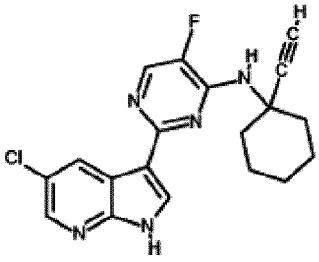
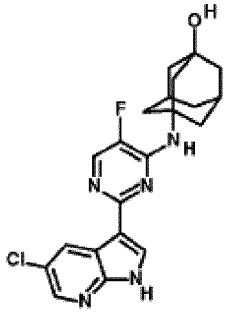
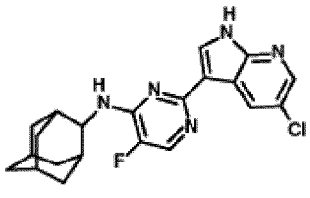
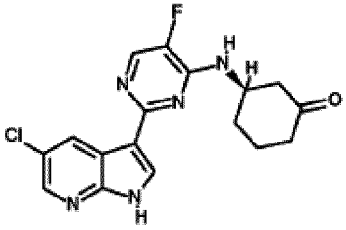
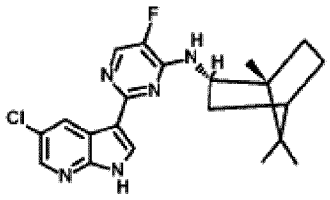
1300	1301	1302
		
1303	1304	1305
		
1306	1307	1308
		
1309	1310	1311
		

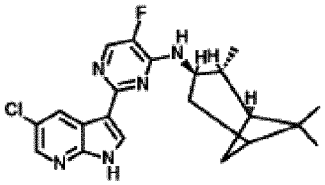
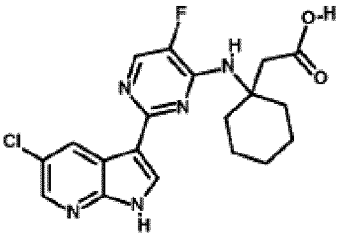
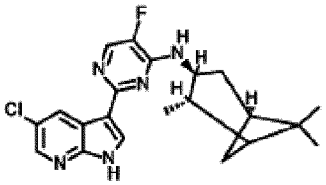
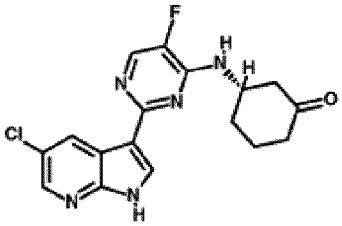
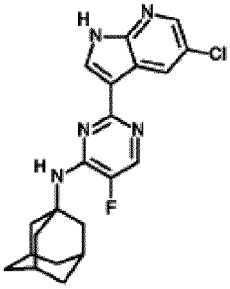
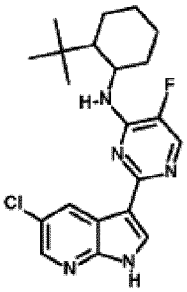
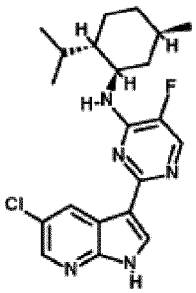
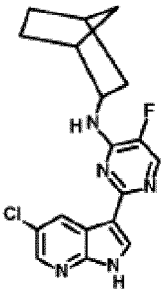
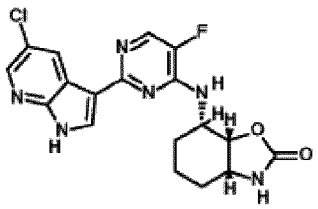
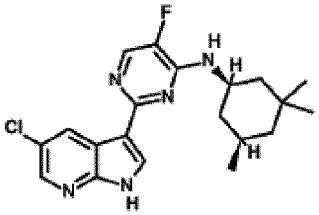
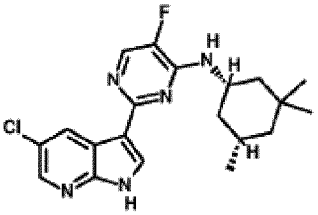
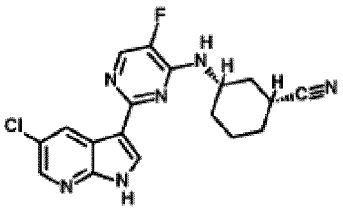
1312	1313	1314
		
1315	**1316**	**1317**
		
1318	**1319**	**1320**
		
1321	**1322**	**1323**
		

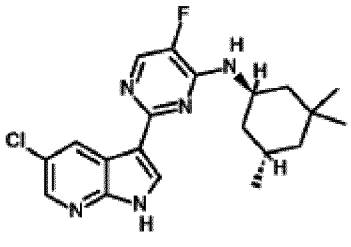
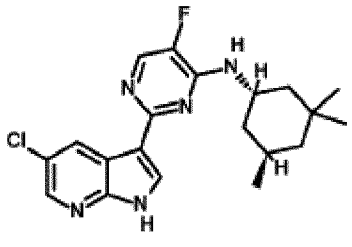
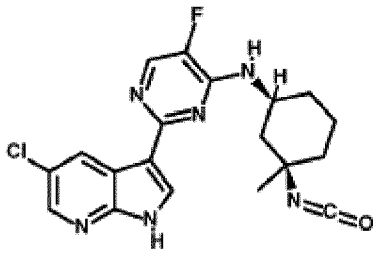
1324	1325	1326
		
1327	1328	1329
		
1330	1331	1332
		
1333	1334	1335
		

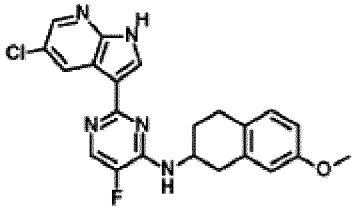
1336	1337	1338
		
1339	1340	1341
		
1342	1343	1344
		
1345	1346	1347
		

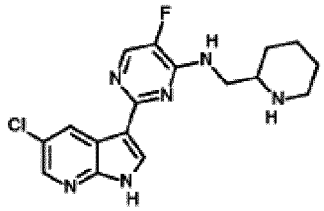
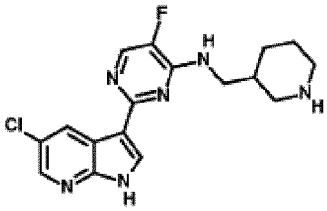
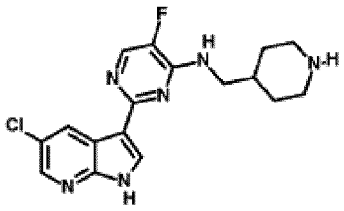
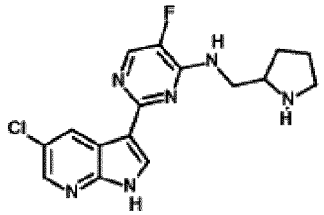
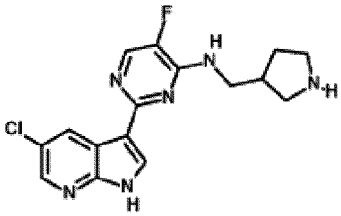
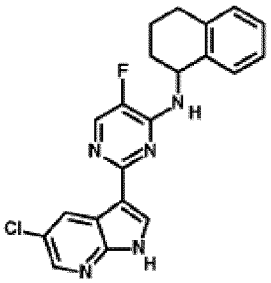
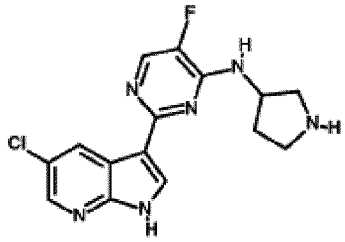
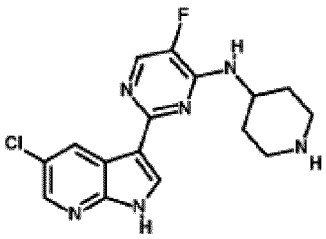
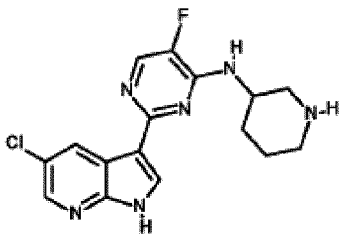
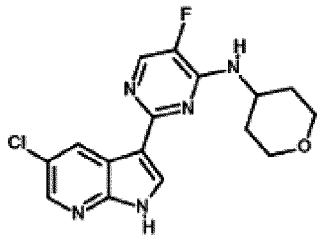
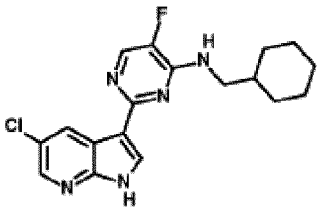
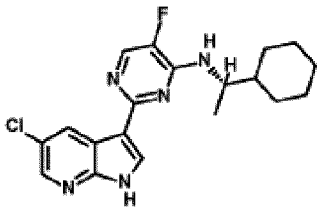
1348	1349	1350
		
1351	1352	1353
		
1354	1355	1356
		
1357	1358	1359
		

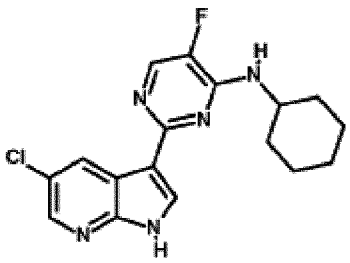
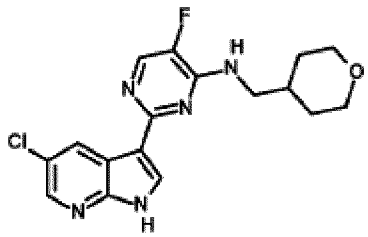
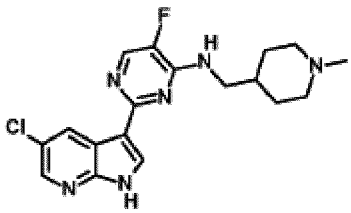
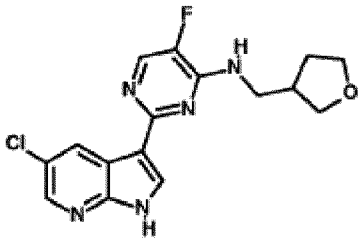
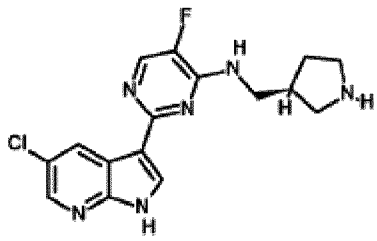
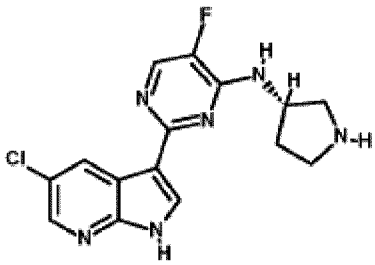
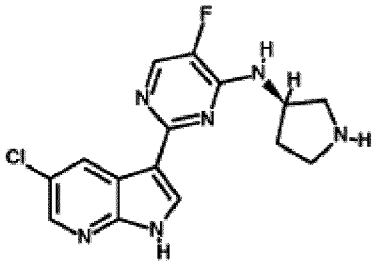
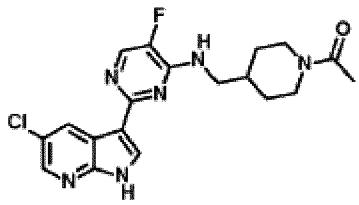
1360	1361	1362
		
1363	1364	1365
		
1366	1367	1368
		
1369	1370	1371
		

1372	1373	1374
		
1375	1376	1377
		
1378	1379	1380
		
1381	1382	1383
		

1384	1385	1386
		

1387


1400	1401	1402
		
1403	1404	1405
		
1406	1407	1408
		
1409	1410	1411
		

1412	1413	1414
		
1415	**1416**	**1417**
		
1418	**1419**	
		

или его фармацевтически приемлемая соль.

70. Фармацевтическая композиция, содержащая соединения по п.69, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное средство или разбавитель.

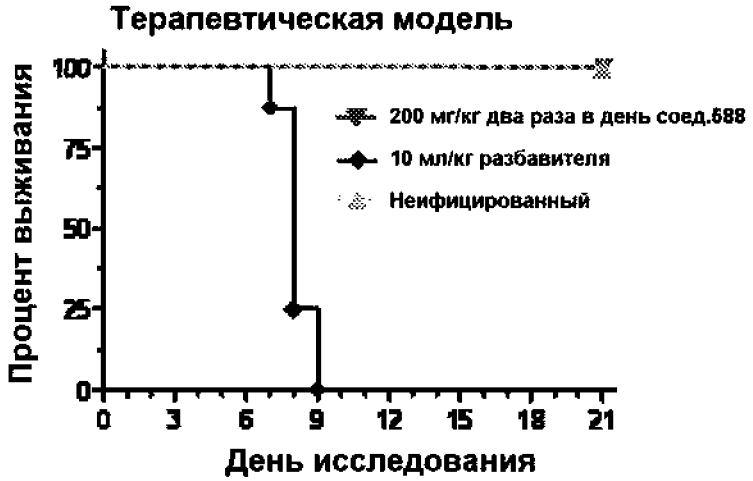
71. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, по п.69, в производстве лекарственного средства для уменьшения количества вирусов гриппа у пациента.

72. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, по п.69, в производстве лекарственного средства для лечения гриппа у пациента. (см. стр.17 описания)

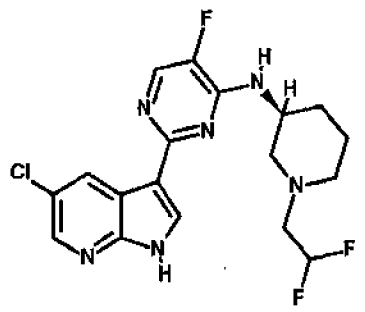
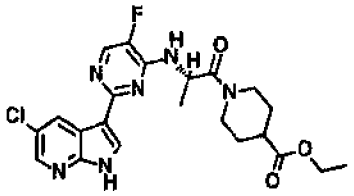
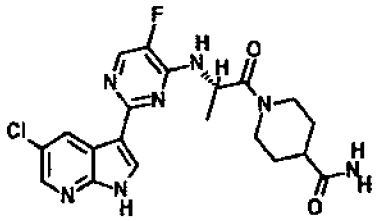
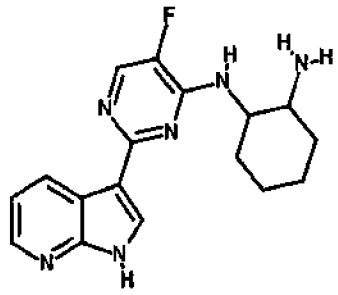
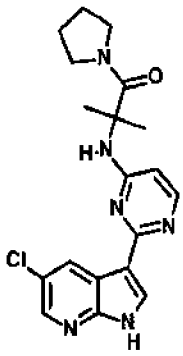
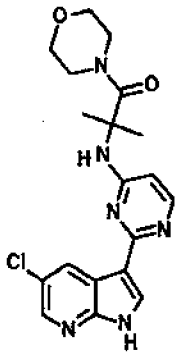
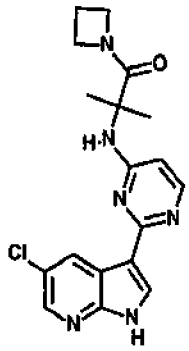
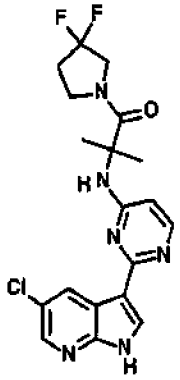
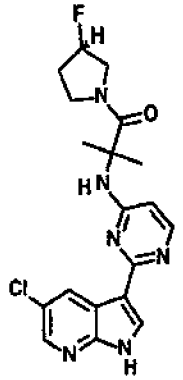
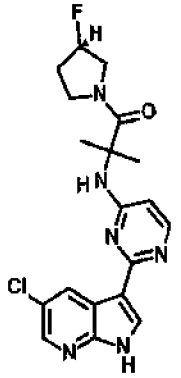
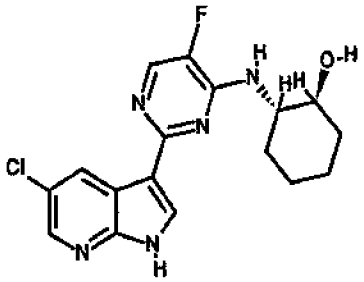
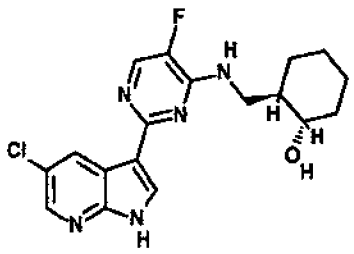
73. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, по п.69, в производстве лекарственного средства для ингибирования репликации вирусов гриппа у пациента.

Профилактическая модель
Процент выживания
100
75
50
25
0
0
3
6
9
12
15
18
21
День исследования
100 мг/кг два раза в день соед.514
10 мл/кг разбавителя
Неифицированный

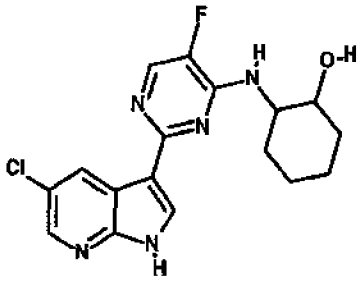
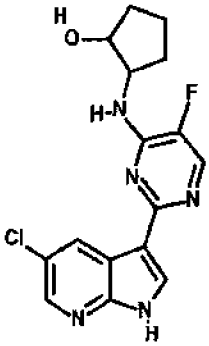
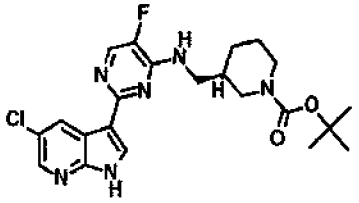
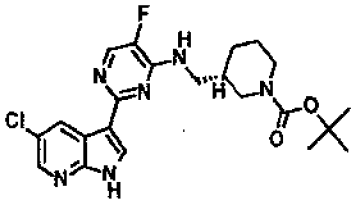
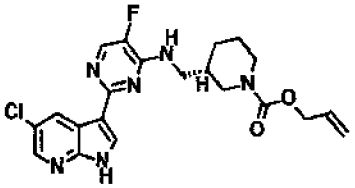
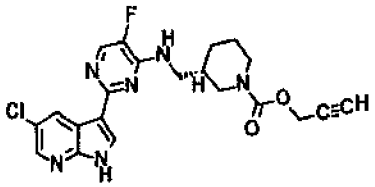
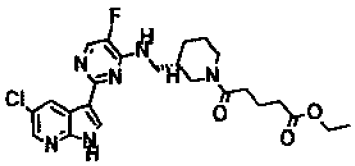
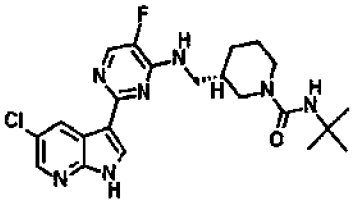
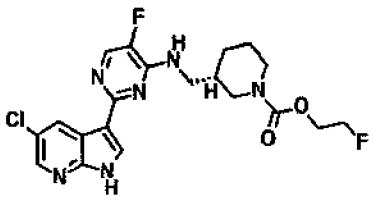
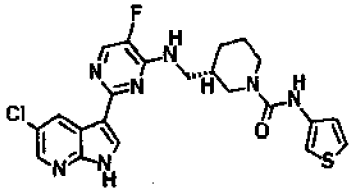
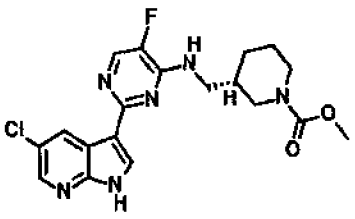
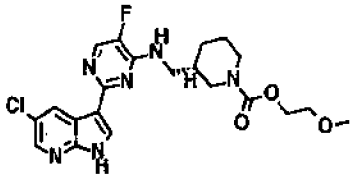
Фиг. 1


Терапевтическая модель
Процент выживания
100
75
50
25
0
0
3
6
9
12
15
18
21
День исследования
200 мг/кг два раза в день соед.688
10 мл/кг разбавителя
Неифицированный

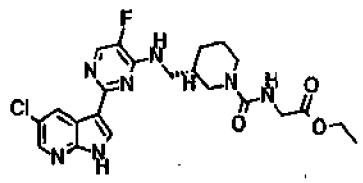
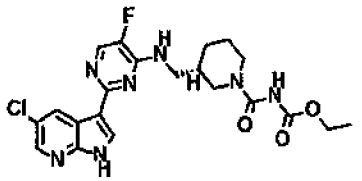
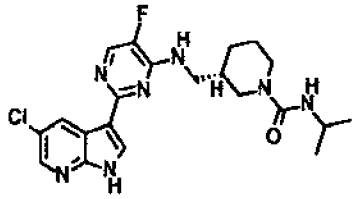
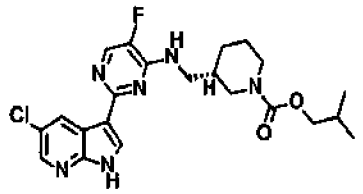
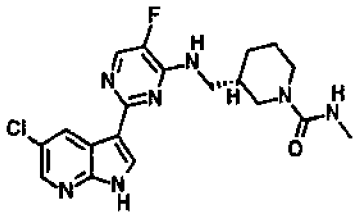
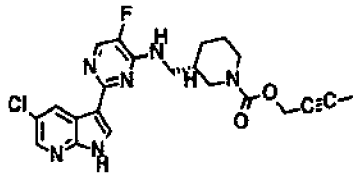
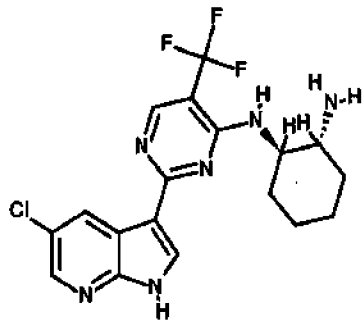
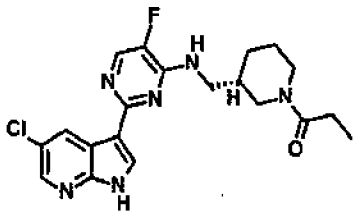
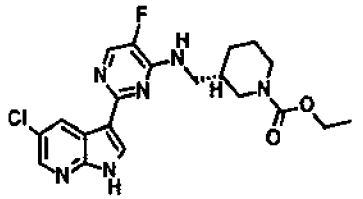
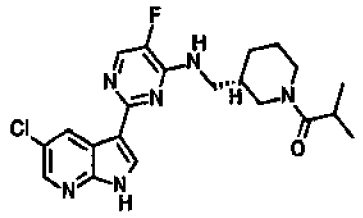
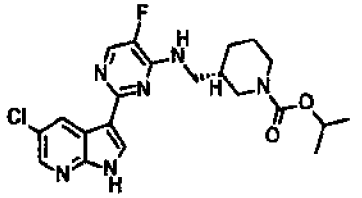
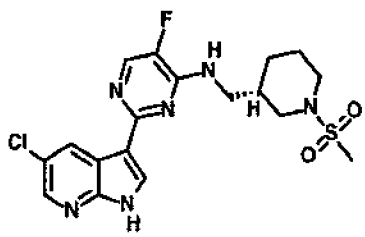
Фиг. 2

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

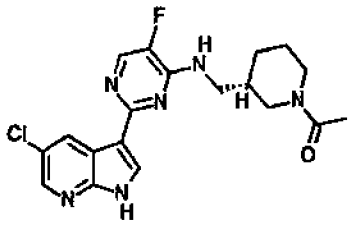
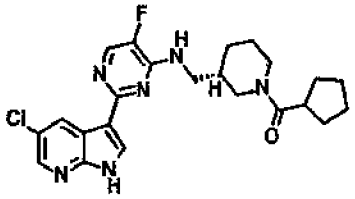
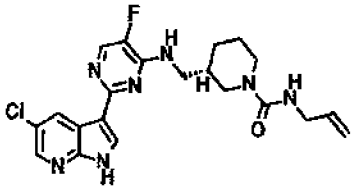
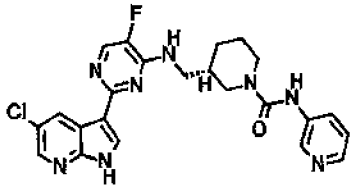
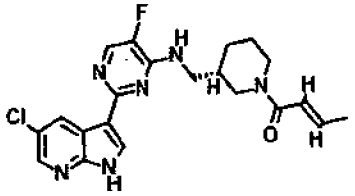
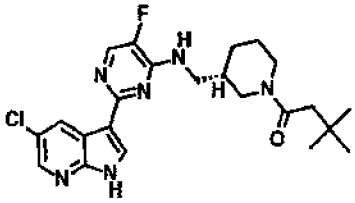
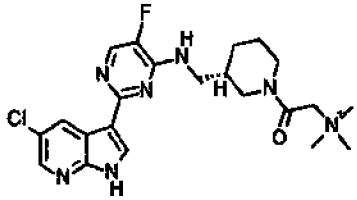
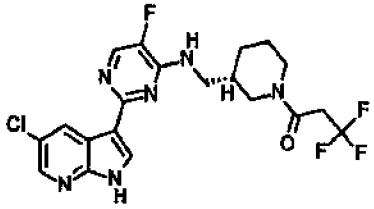
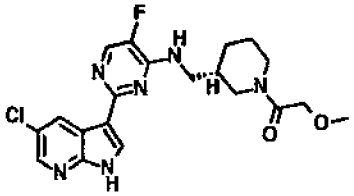
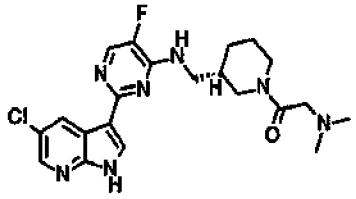
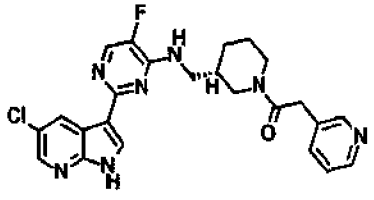
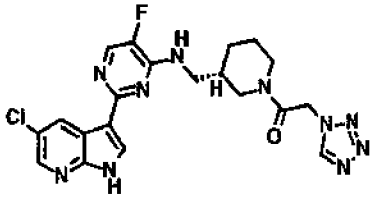
Фиг. 3

13	14	15
		
16	17	18
		
19	20	21
		
22	23	24
		

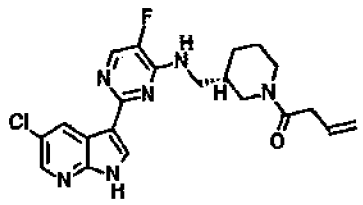
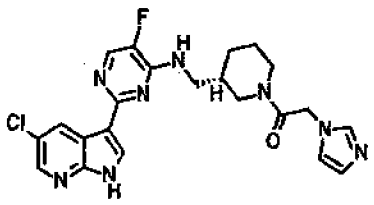
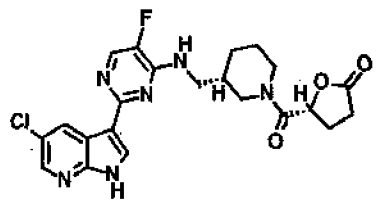
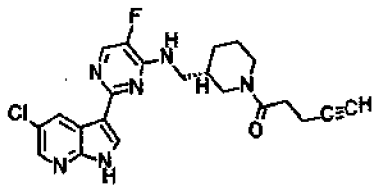
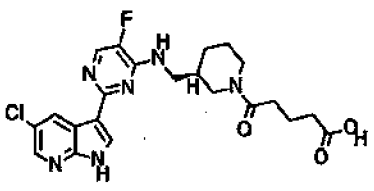
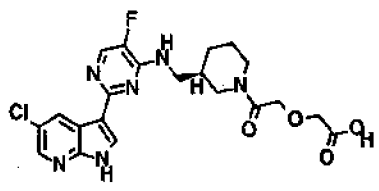
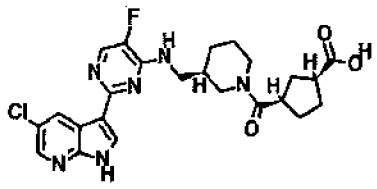
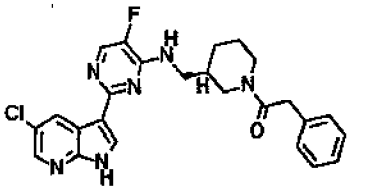
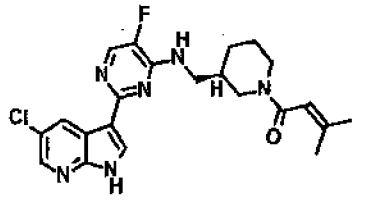
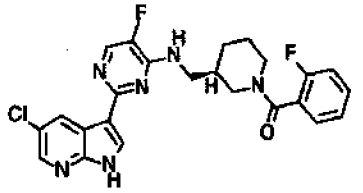
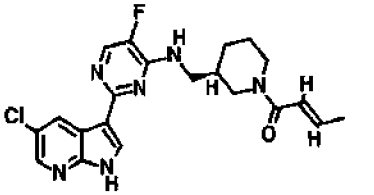
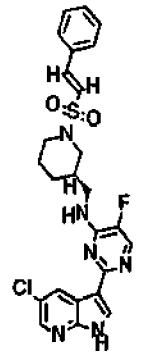
Фиг. 3

25	26	27
		
28	29	30
		
31	32	33
		
34	35	36
		

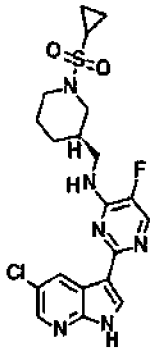
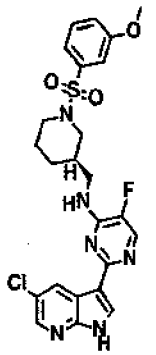
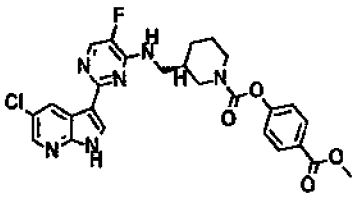
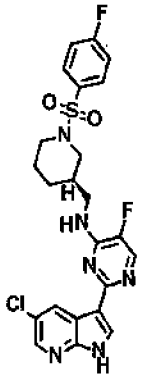
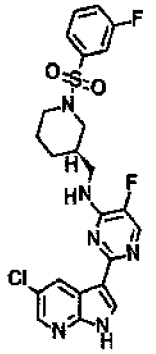
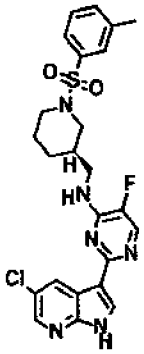
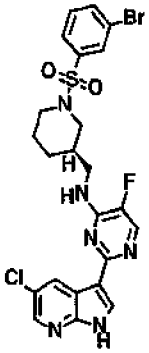
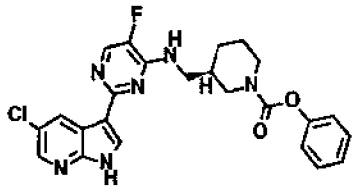
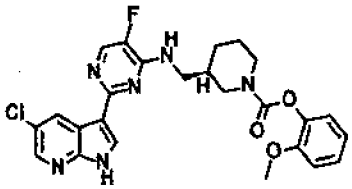
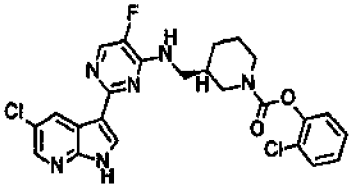
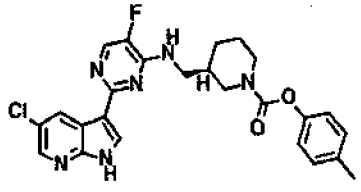
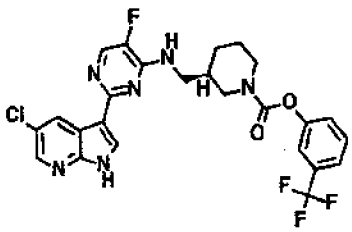
Фиг. 3

37	38	39
		
40	41	42
		
43	44	45
		
46	47	48
		

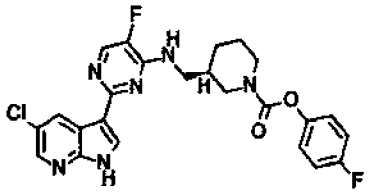
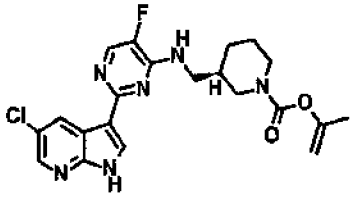
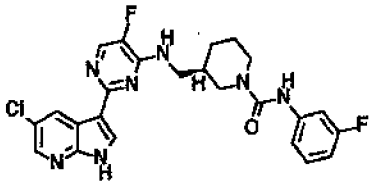
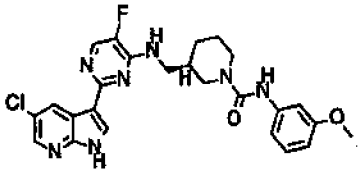
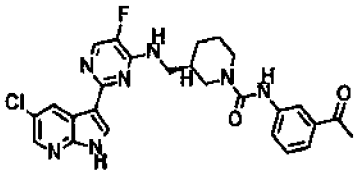
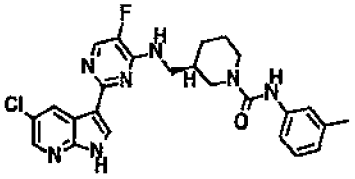
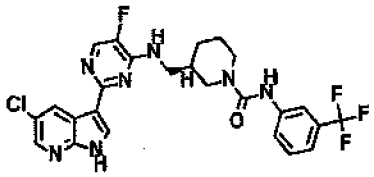
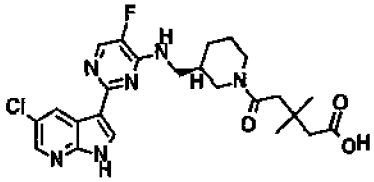
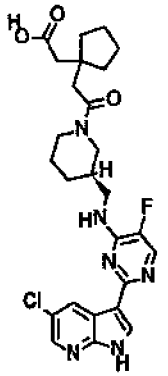
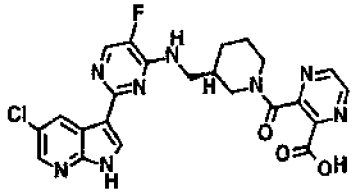
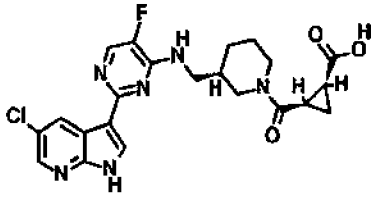
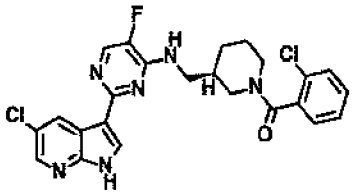
Фиг. 3

49	50	51
		
52	53	54
		
55	56	57
		
58	59	60
		

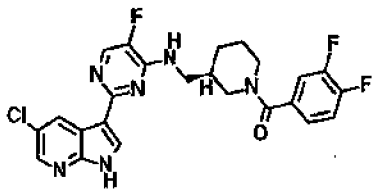
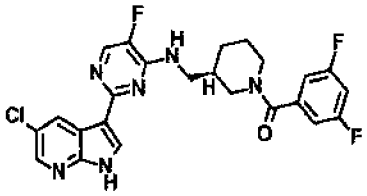
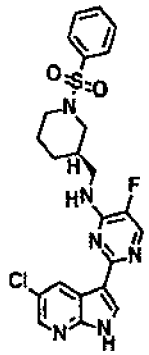
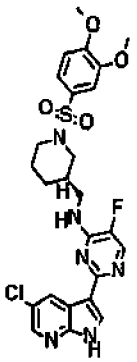
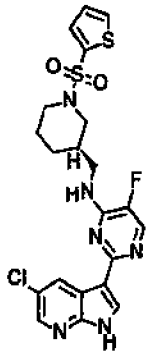
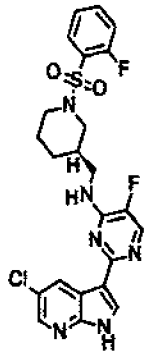
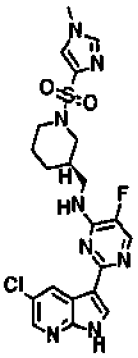
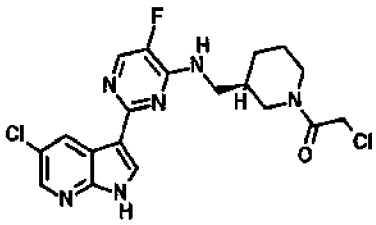
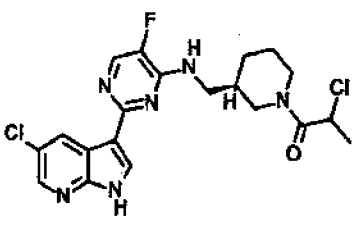
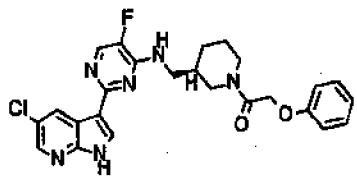
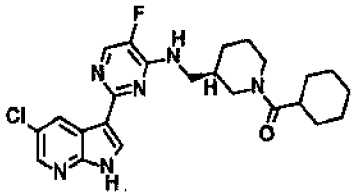
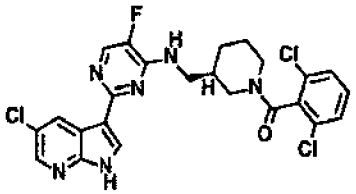
Фиг. 3

61	62	63
		
64	65	66
		
67	68	69
		
70	71	72
		

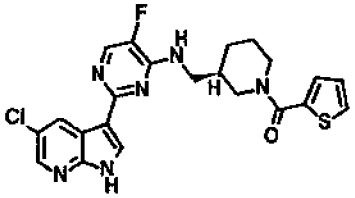
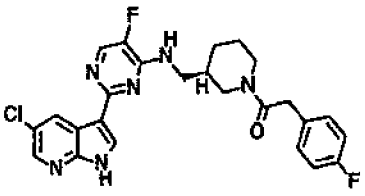
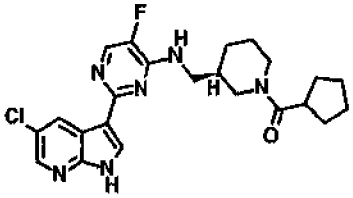
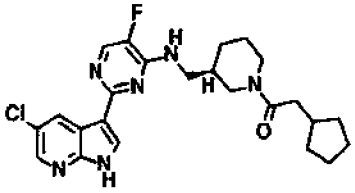
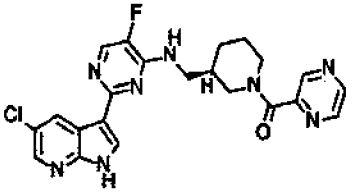
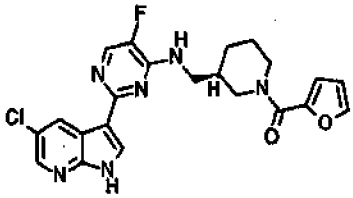
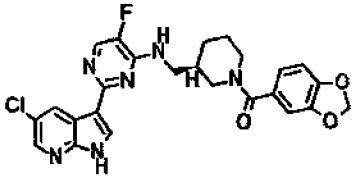
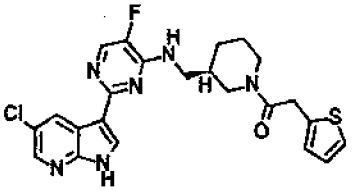
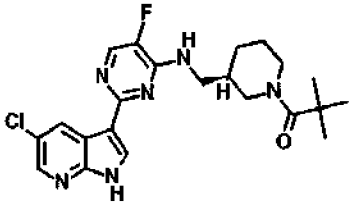
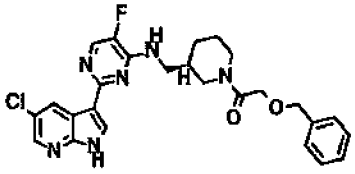
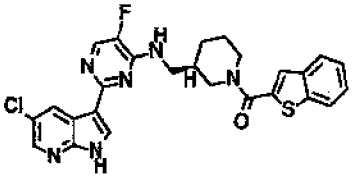
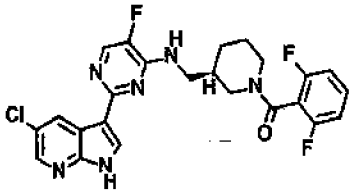
Фиг. 3

73	74	75
		
76	**77**	**78**
		
79	**80**	**81**
		
82	**83**	**84**
		

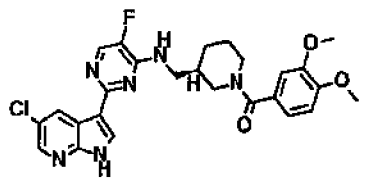
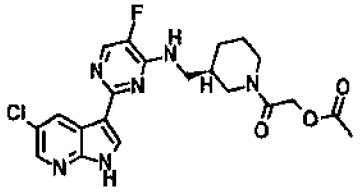
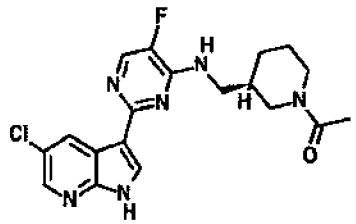
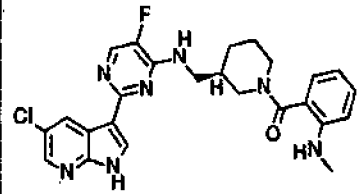
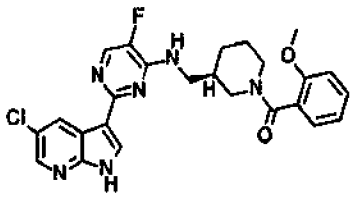
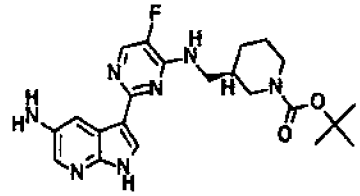
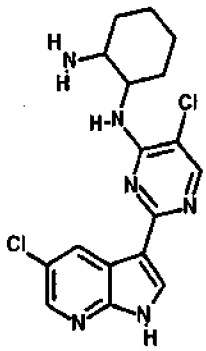
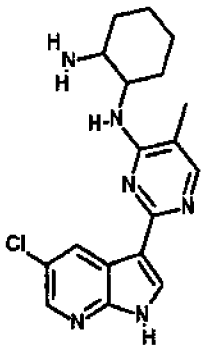
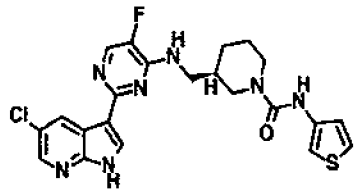
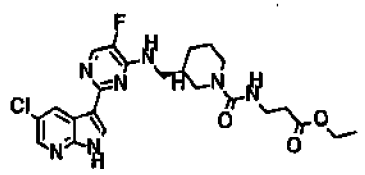
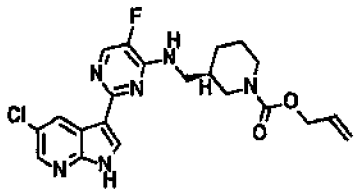
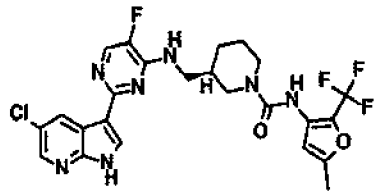
Фиг. 3

85	86	87
		
88	89	90
		
91	92	93
		
94	95	96
		

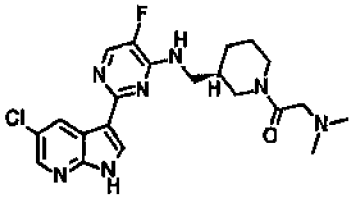
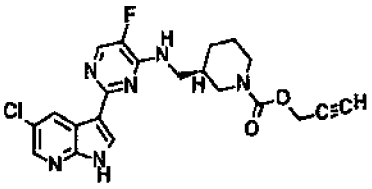
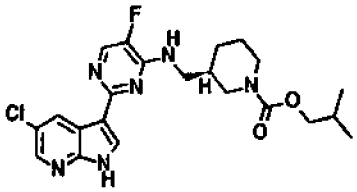
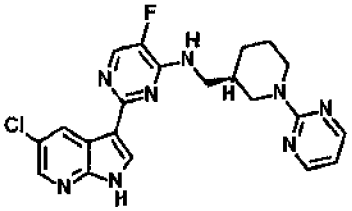
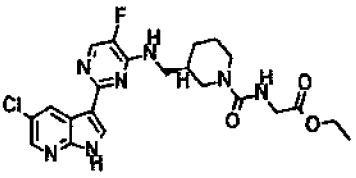
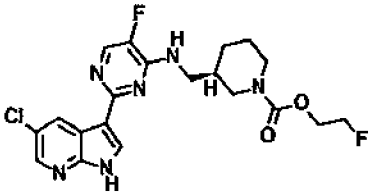
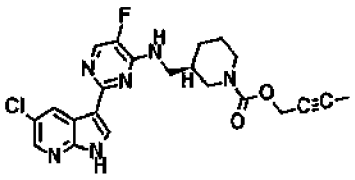
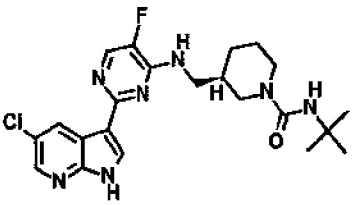
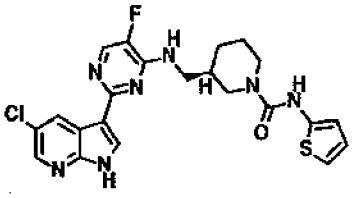
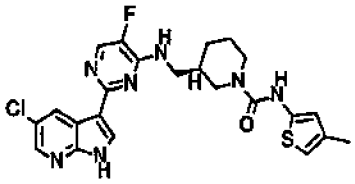
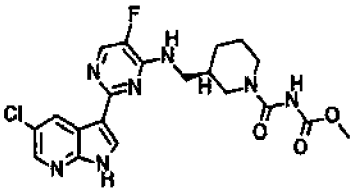
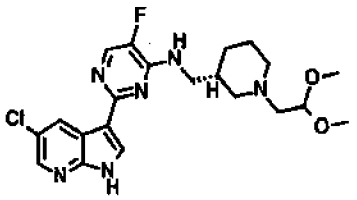
Фиг. 3

97	98	99
		
100	101	102
		
103	104	105
		
106	107	108
		

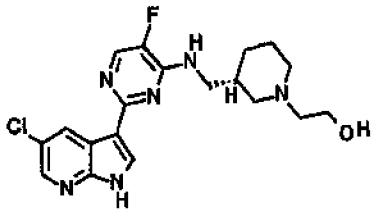
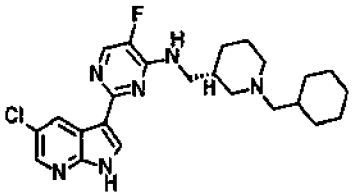
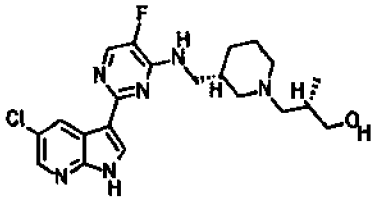
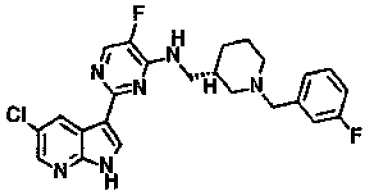
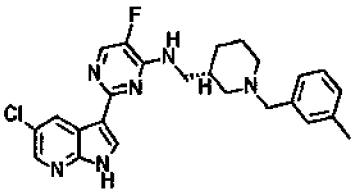
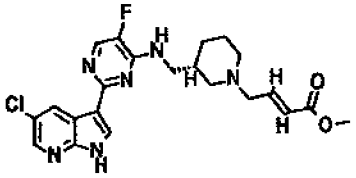
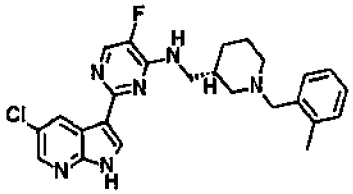
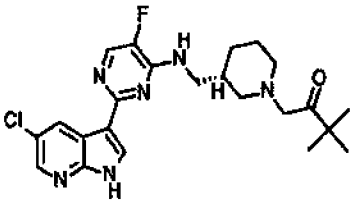
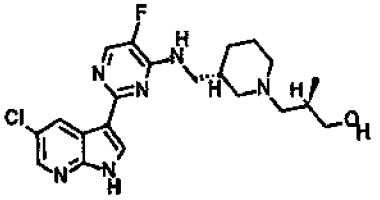
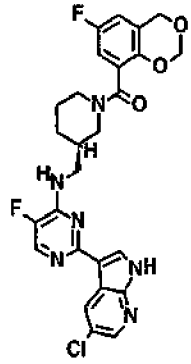
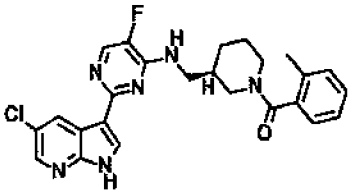
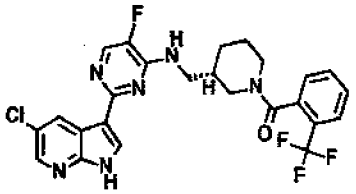
Фиг. 3

109	110	111
		
112	113	114
		
115	116	117
		
118	119	120
		

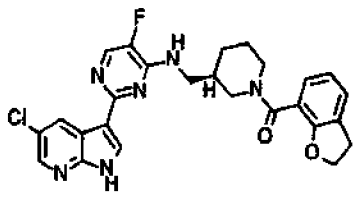
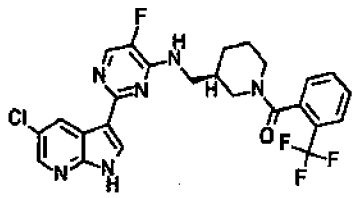
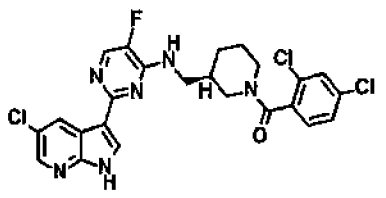
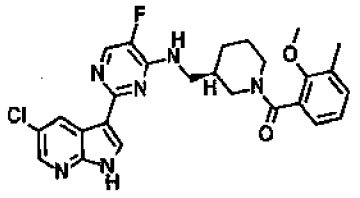
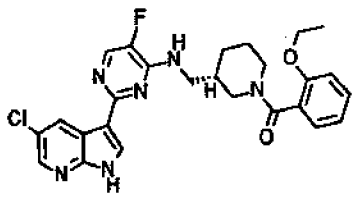
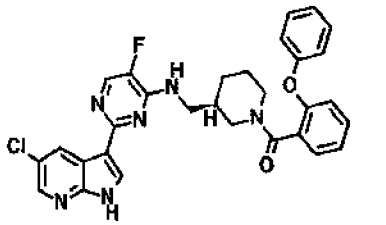
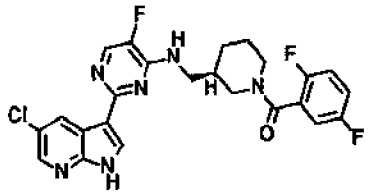
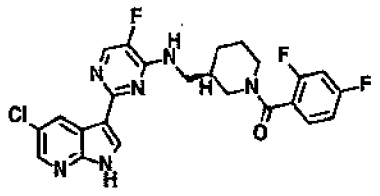
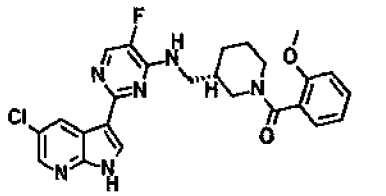
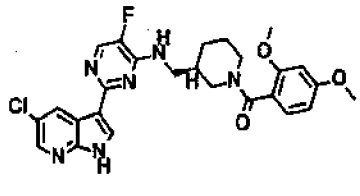
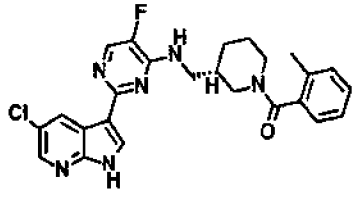
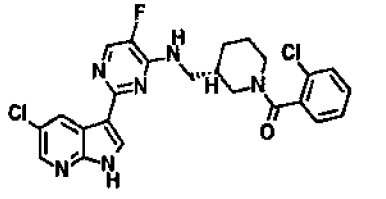
Фиг. 3

121	122	123
		
124	125	126
		
127	128	129
		
130	131	132
		

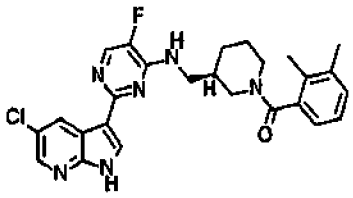
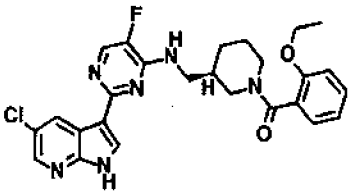
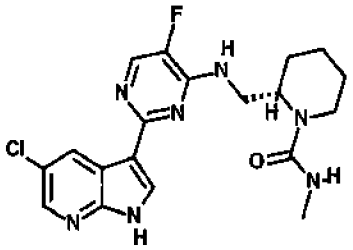
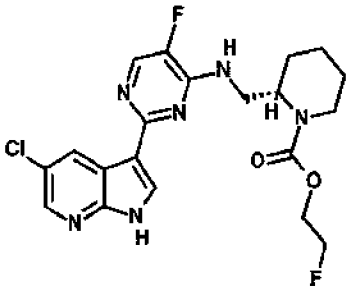
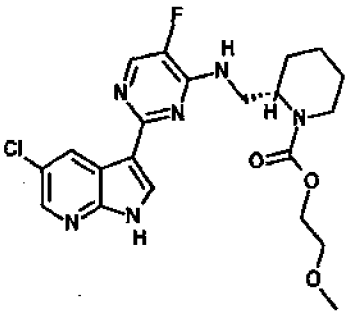
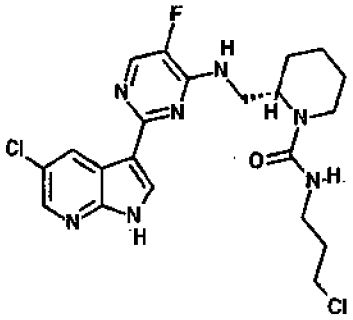
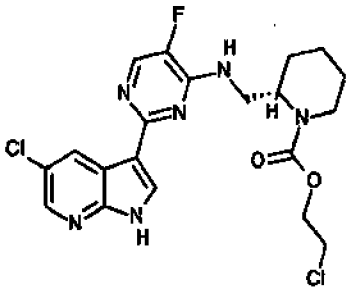
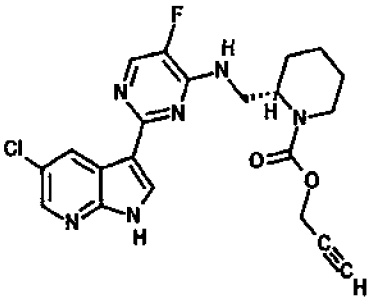
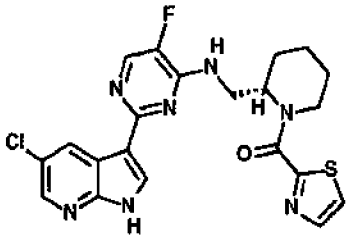
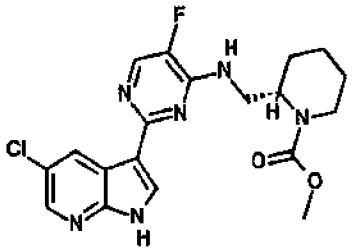
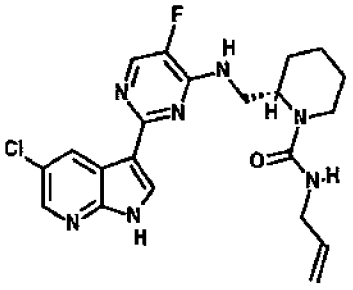
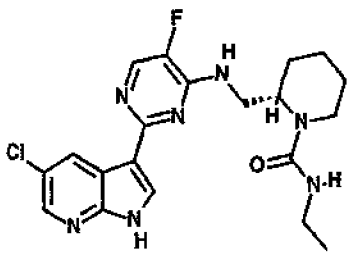
Фиг. 3

133	134	135
		
136	**137**	**138**
		
139	**140**	**141**
		
142	**143**	**144**
		

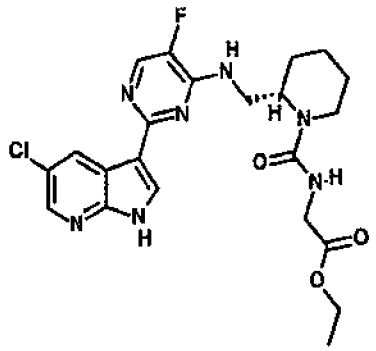
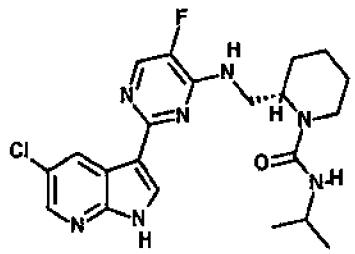
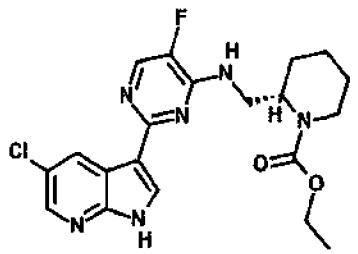
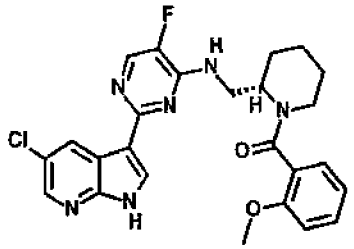
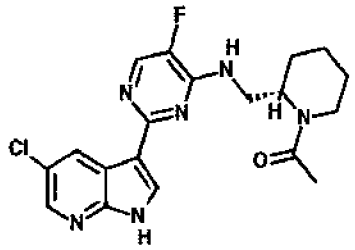
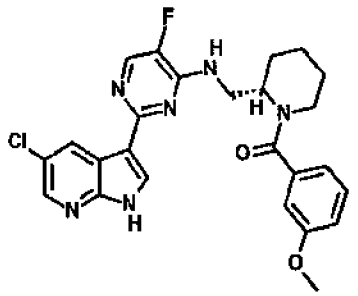
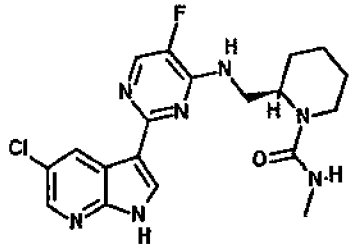
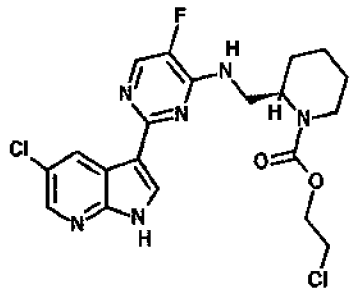
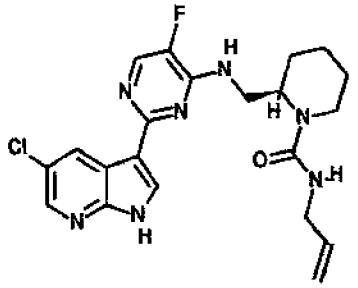
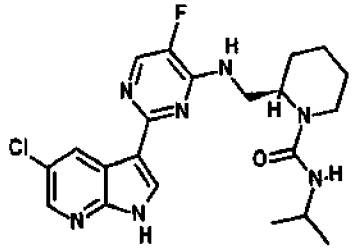
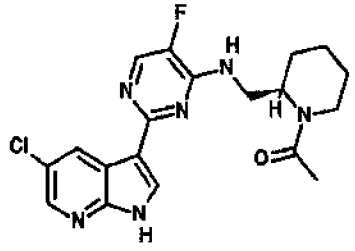
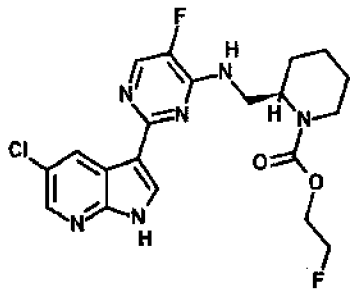
Фиг. 3

145	146	147
		
148	**149**	**150**
		
151	**152**	**153**
		
154	**155**	**156**
		

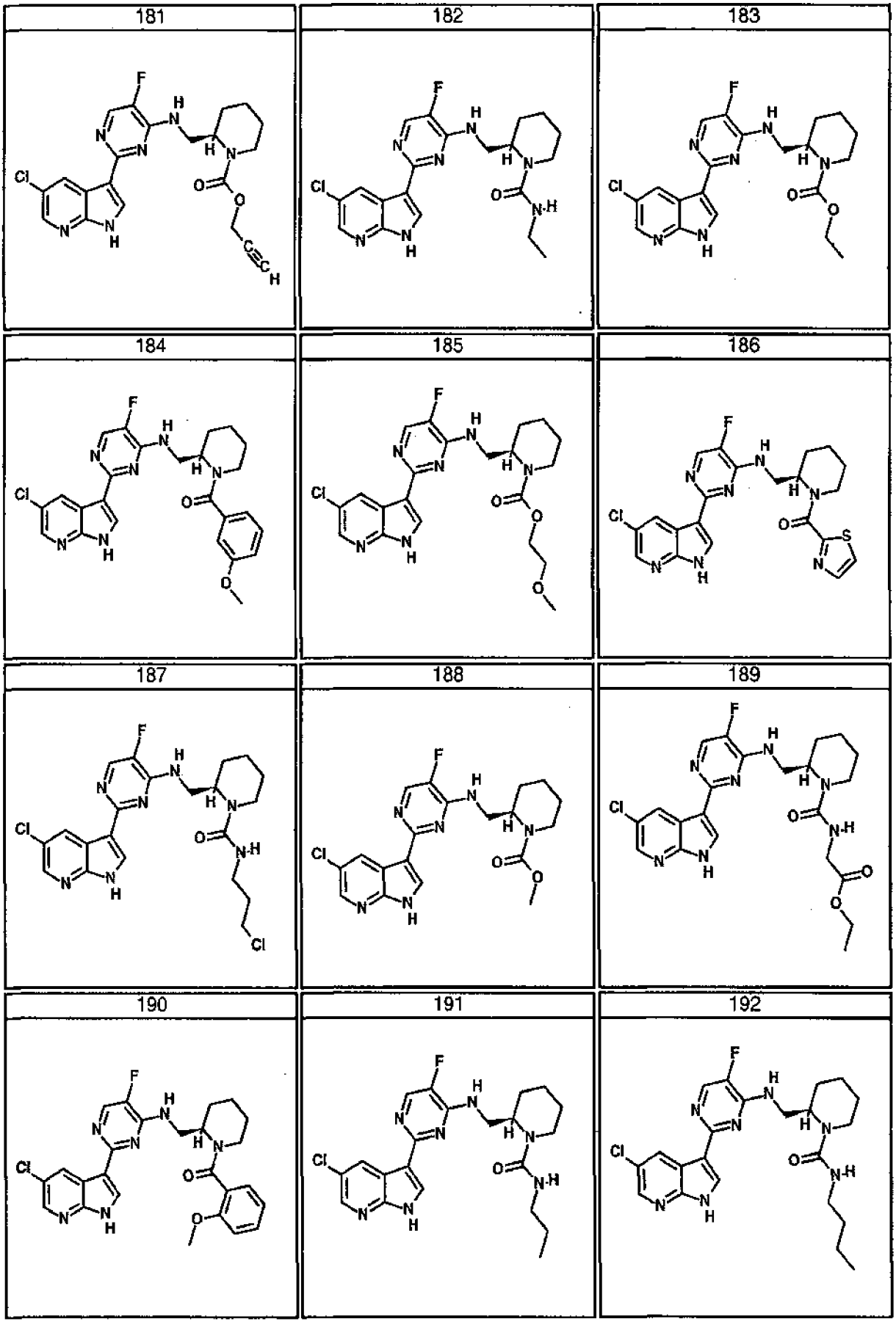
Фиг. 3

157	158	159
		
160	161	162
		
163	164	165
		
166	167	168
		

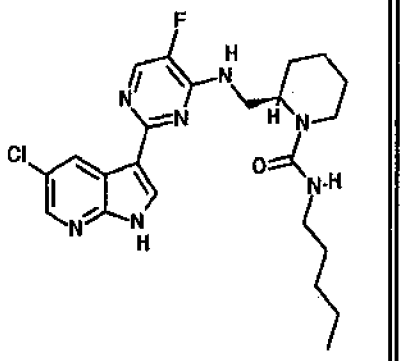
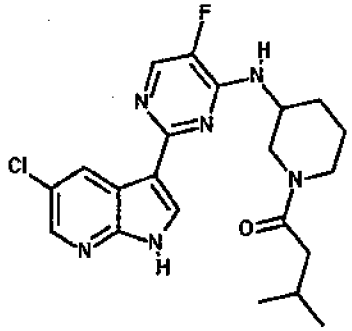
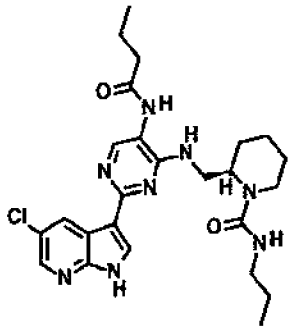
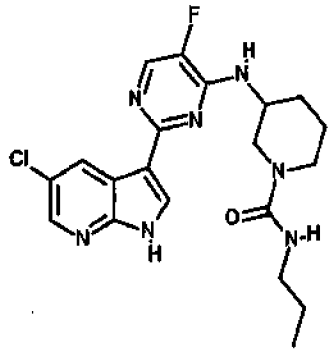
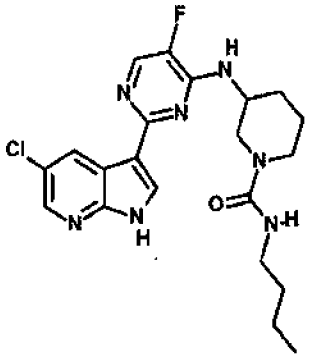
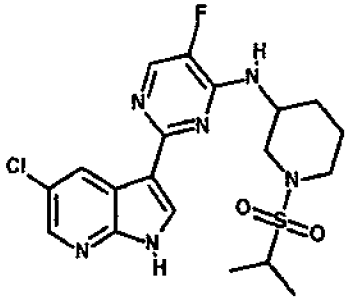
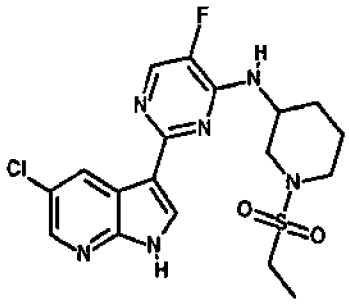
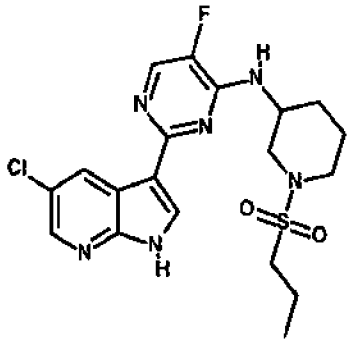
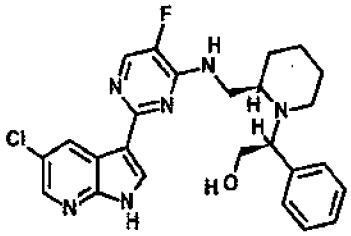
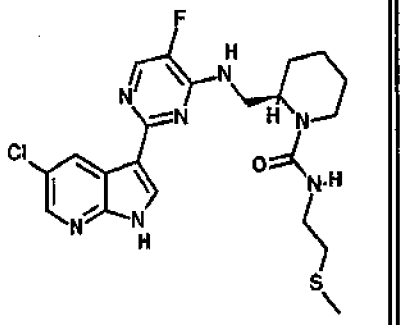
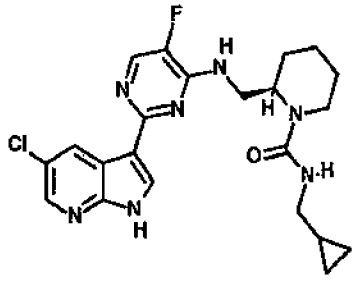
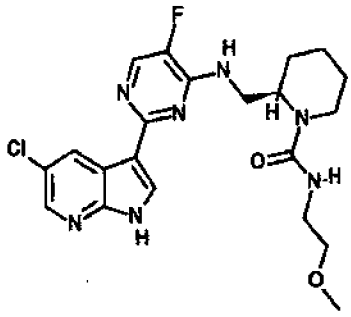
Фиг. 3

169	170	171
		
172	173	174
		
175	176	177
		
178	179	180
		

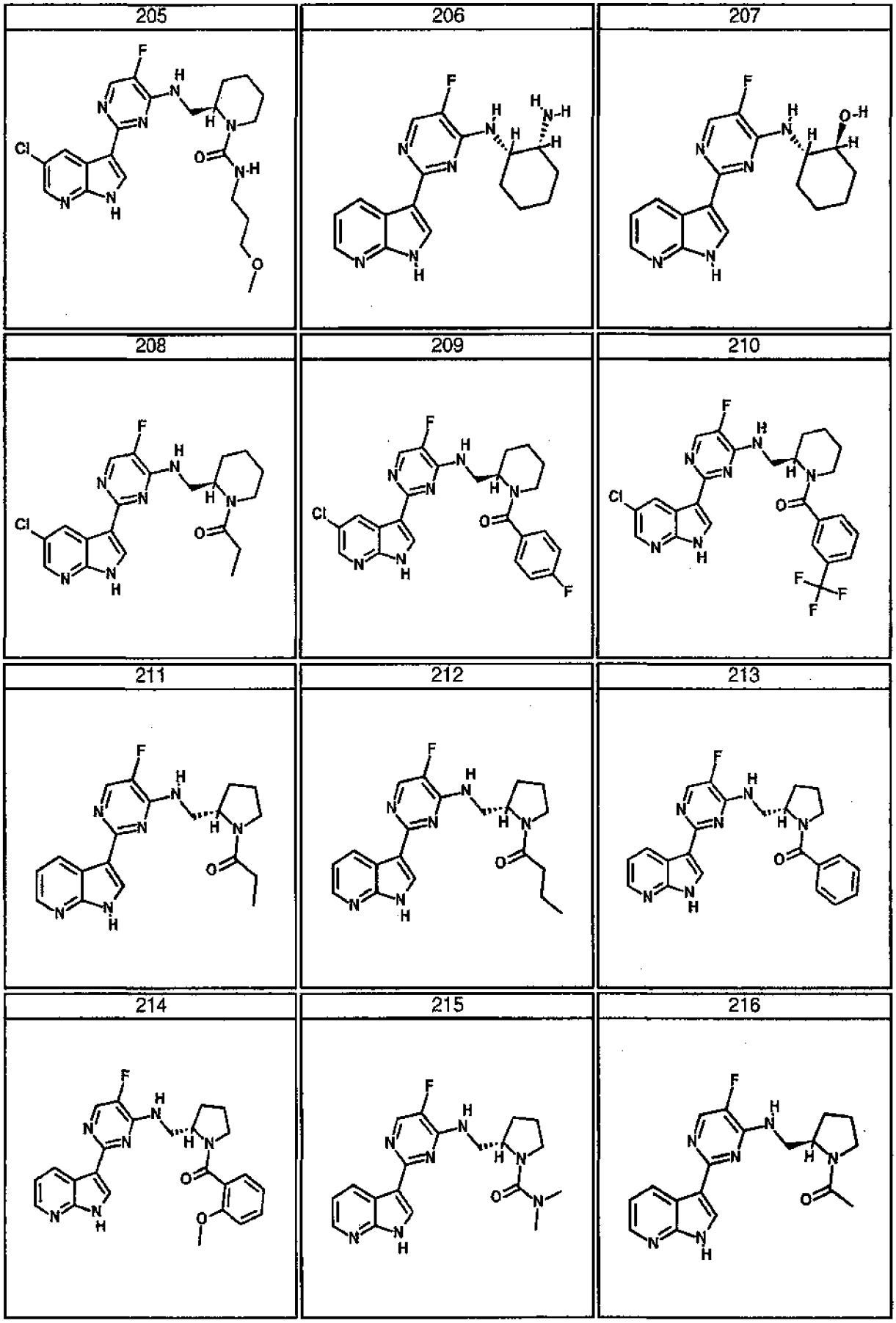
Фиг. 3



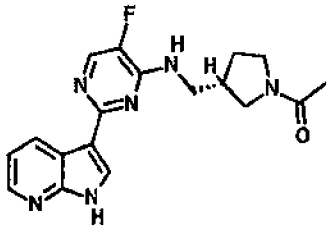
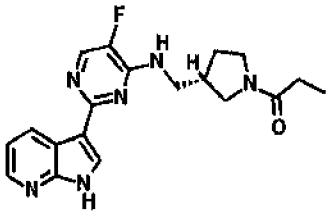
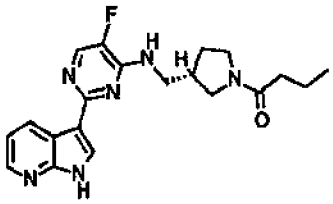
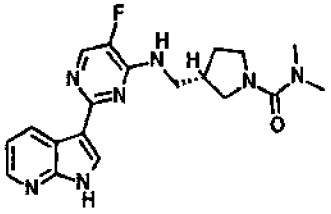
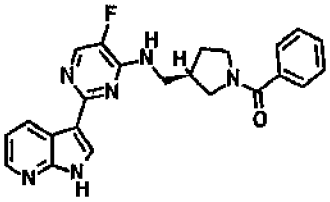
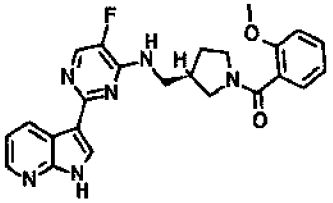
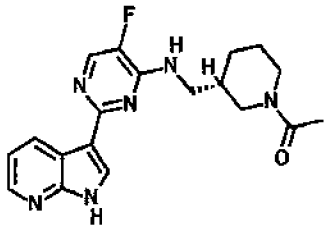
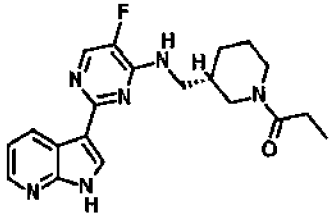
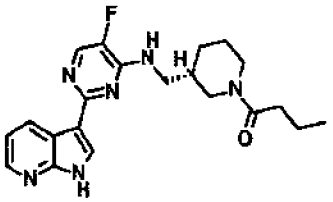
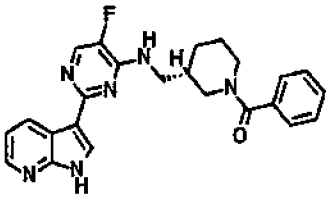
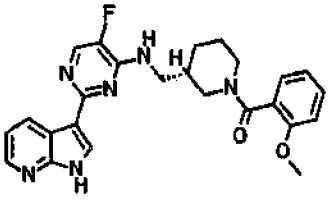
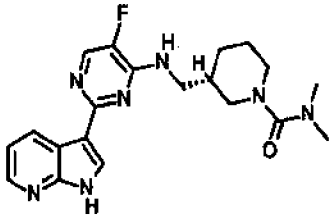
Фиг. 3

193	194	195
		
196	197	198
		
199	200	201
		
202	203	204
		

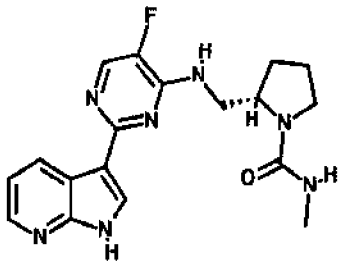
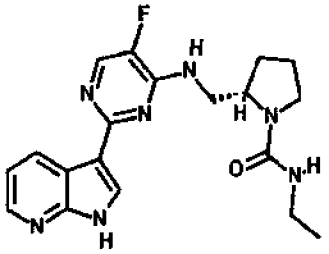
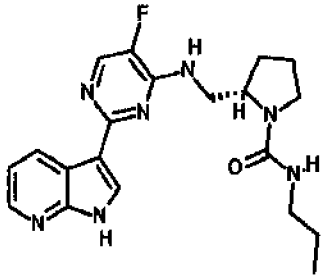
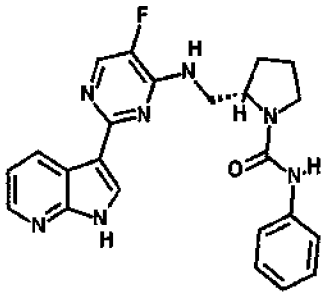
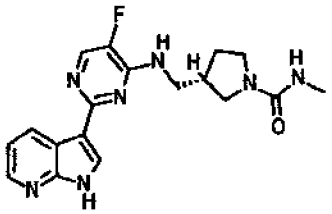
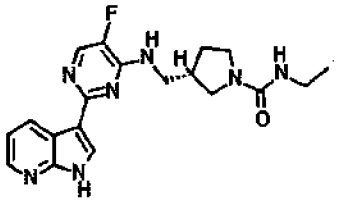
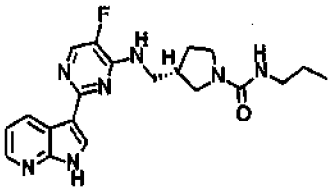
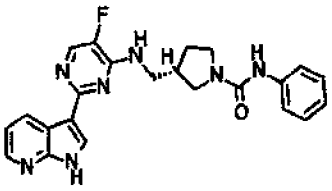
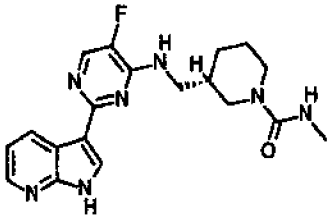
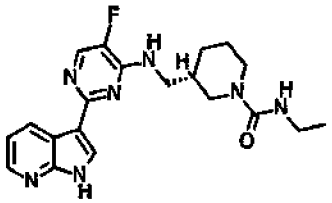
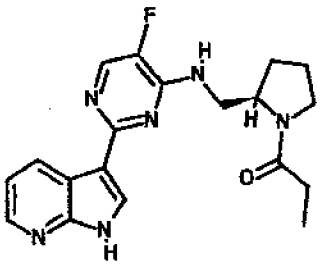
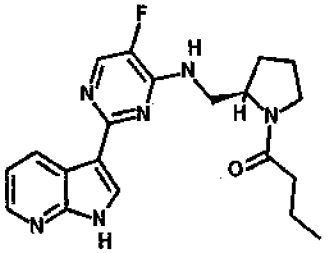
Фиг. 3



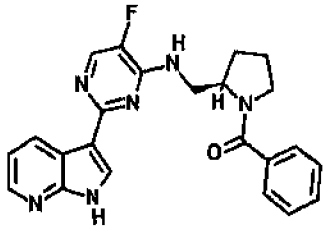
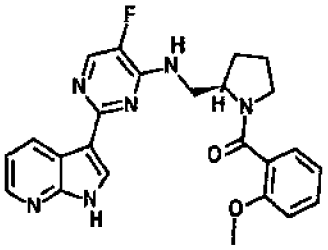
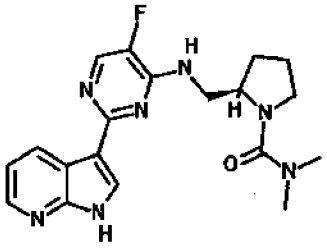
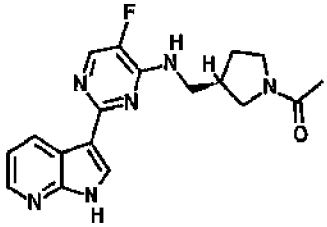
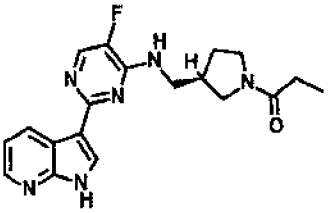
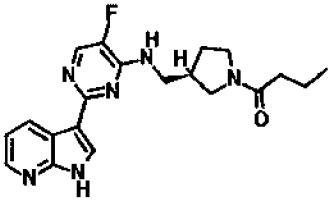
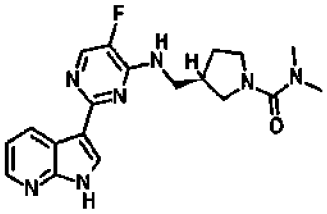
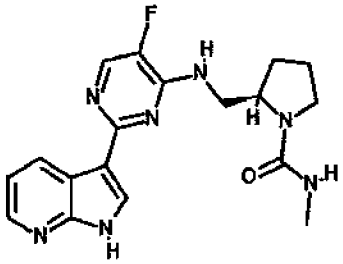
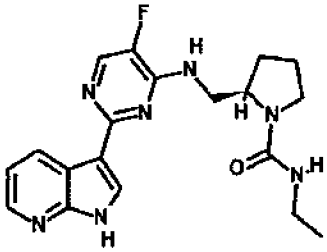
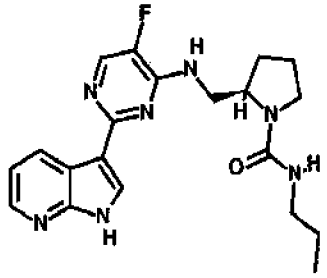
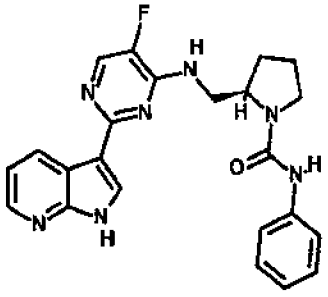
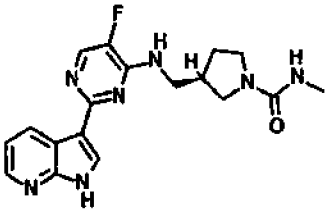
Фиг. 3

217	218	219
		
220	221	222
		
223	224	225
		
226	227	228
		

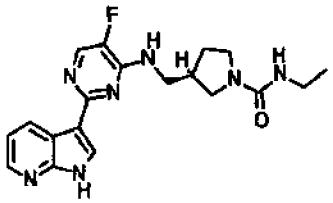
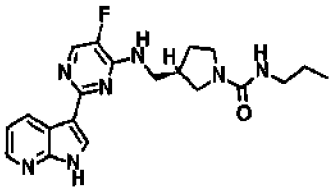
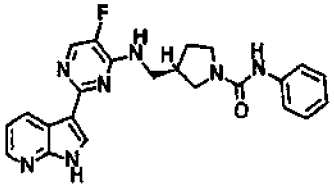
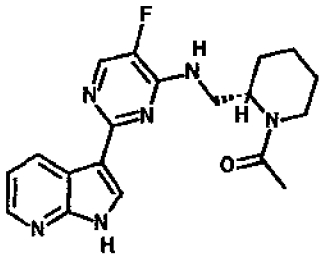
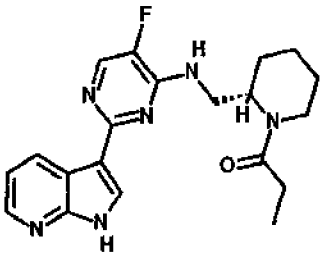
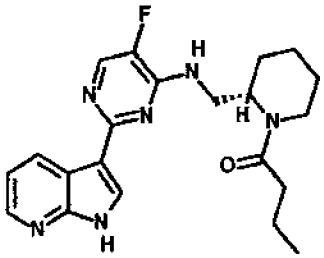
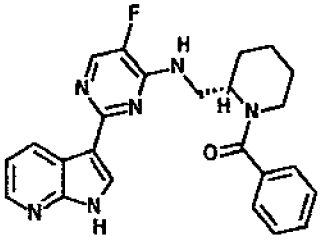
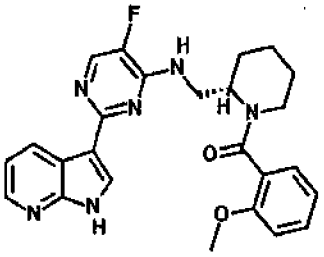
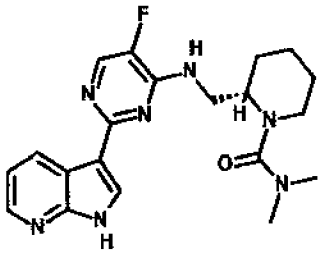
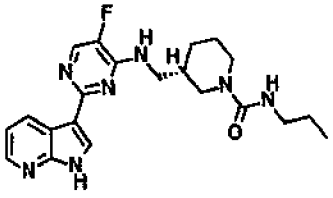
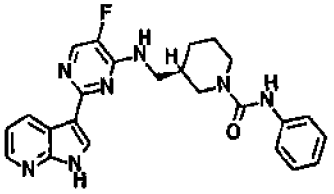
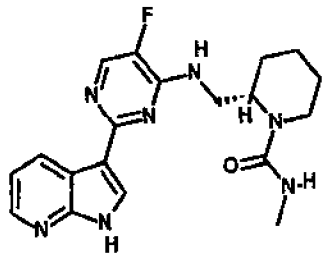
Фиг. 3

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

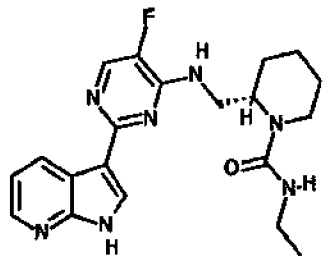
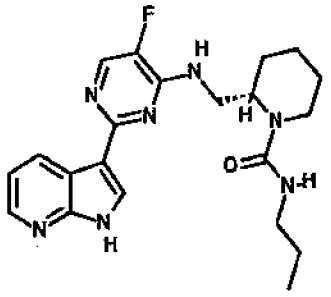
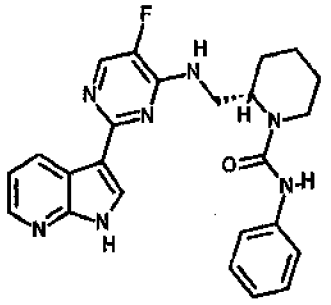
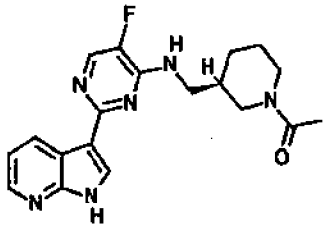
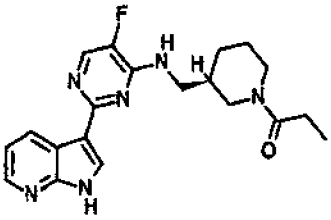
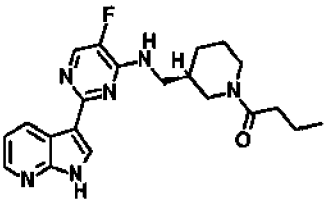
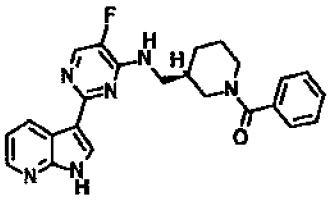
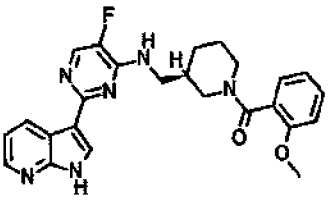
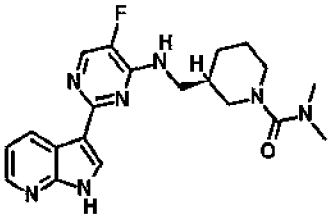
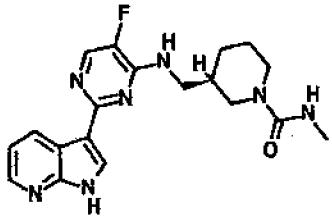
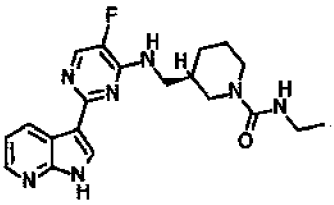
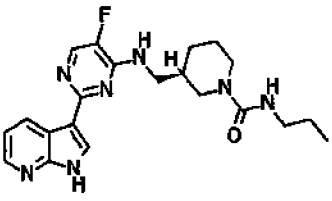
Фиг. 3

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

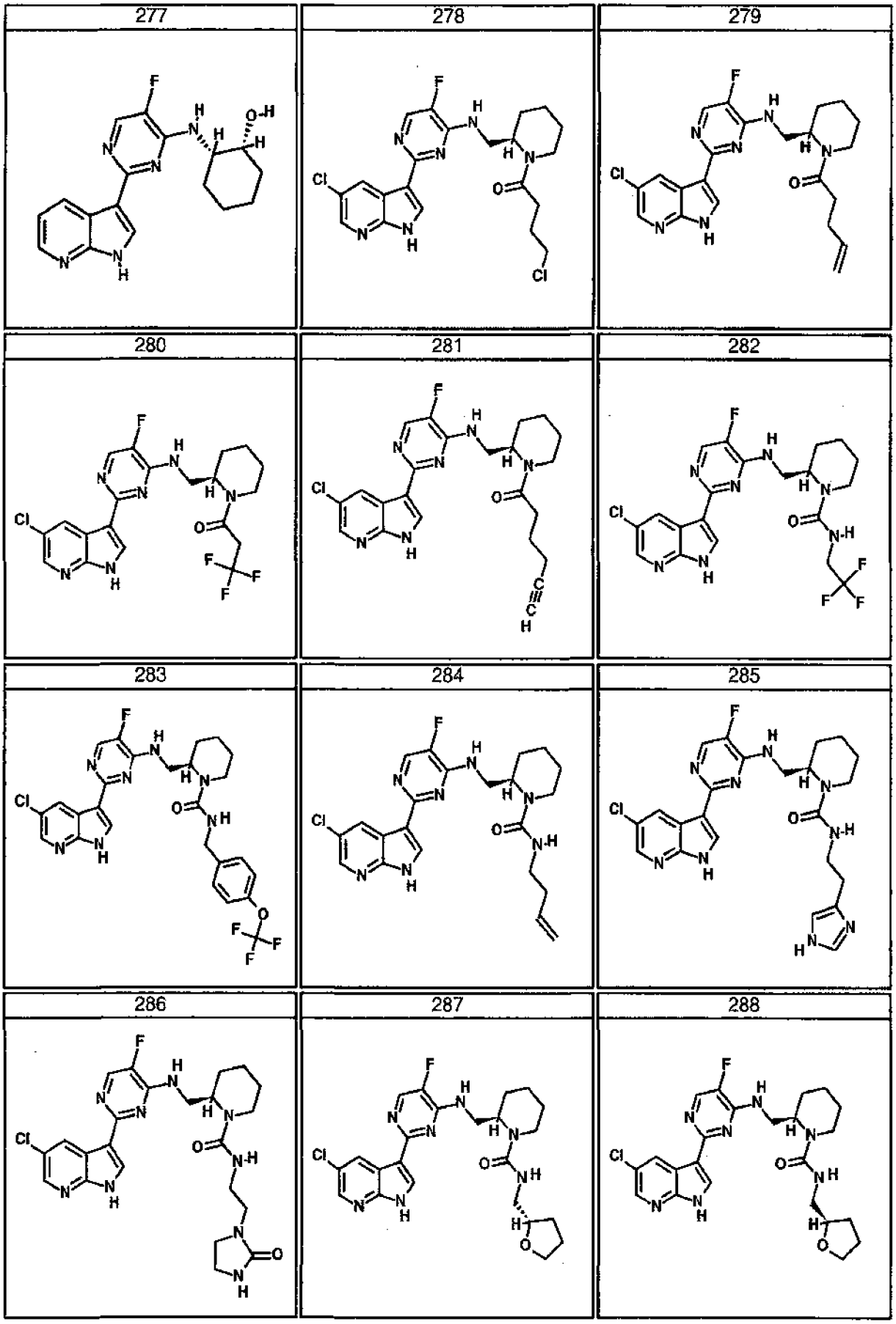
Фиг. 3

253	254	255
		
256	257	258
		
259	260	261
		
262	263	264
		

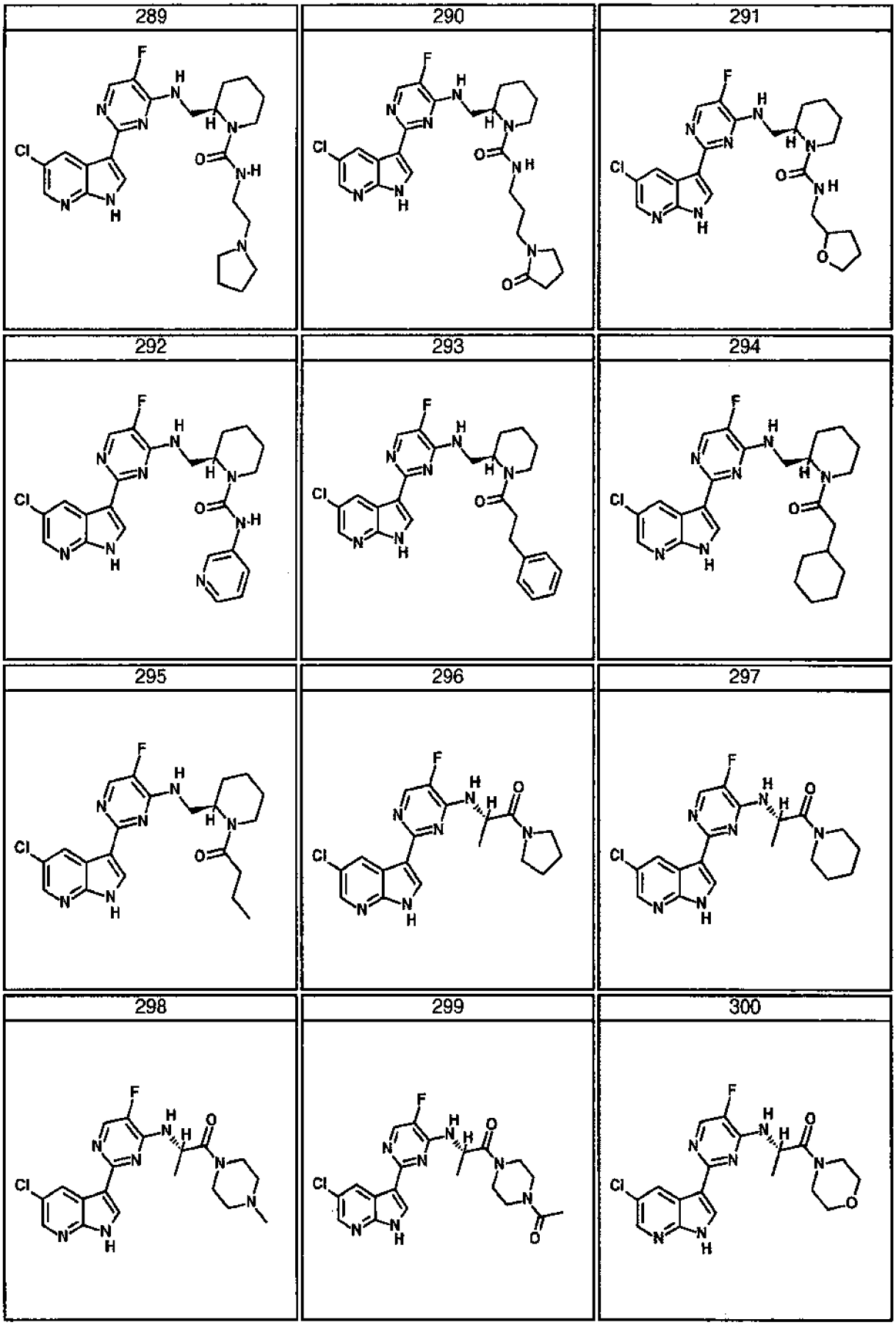
Фиг. 3

265	266	267
		
268	**269**	**270**
		
271	**272**	**273**
		
274	**275**	**276**
		

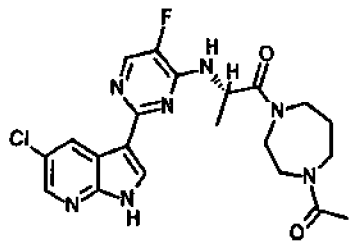
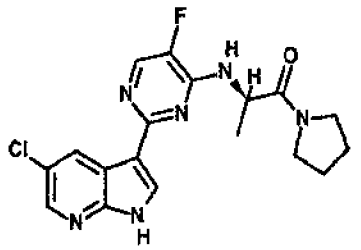
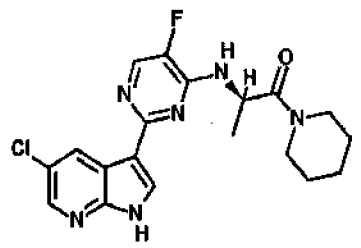
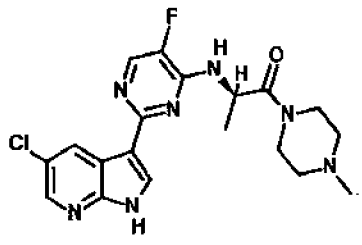
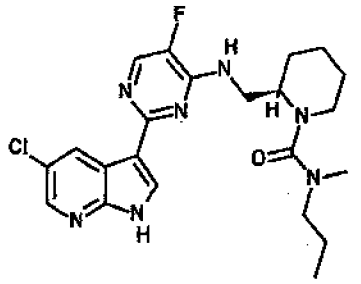
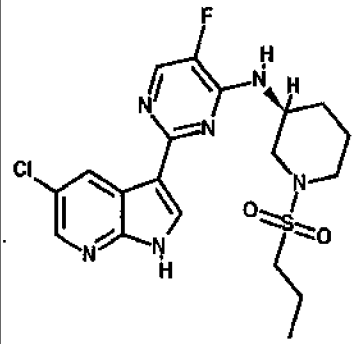
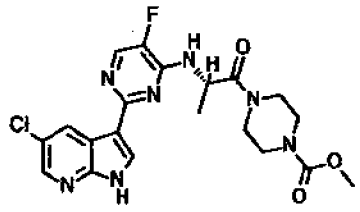
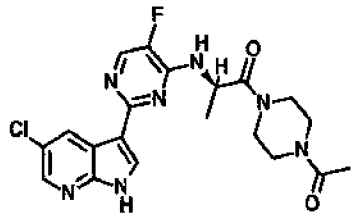
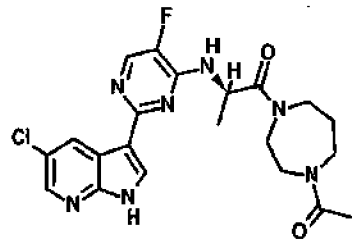
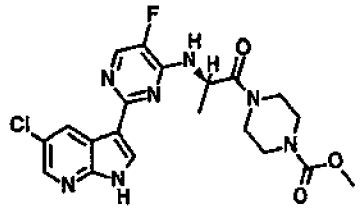
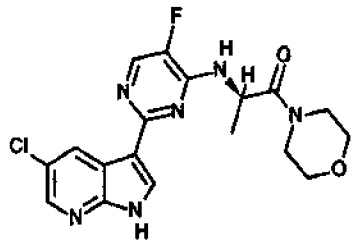
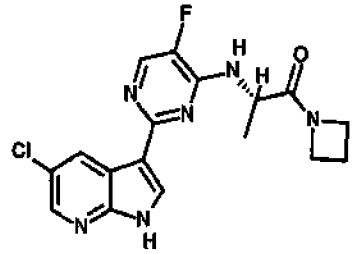
Фиг. 3



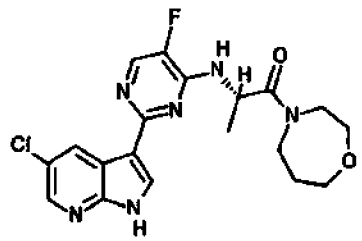
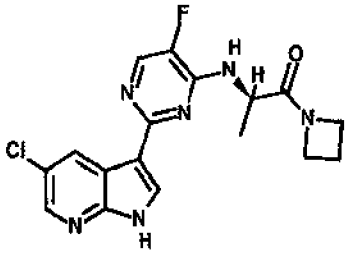
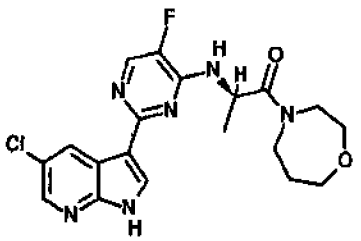
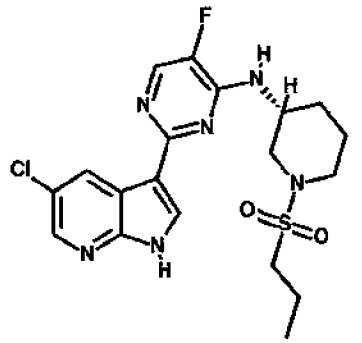
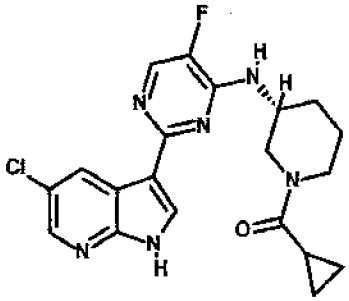
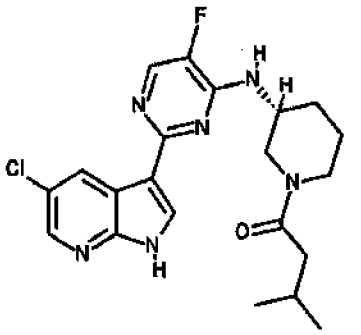
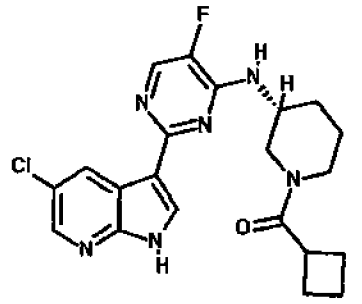
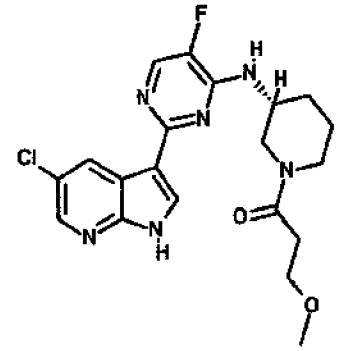
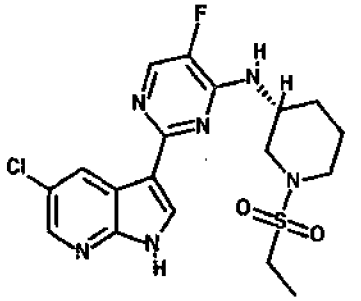
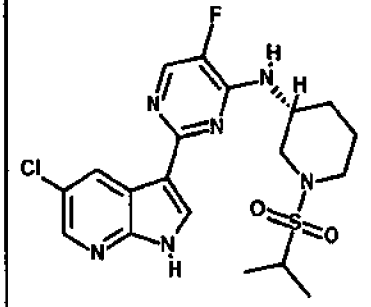
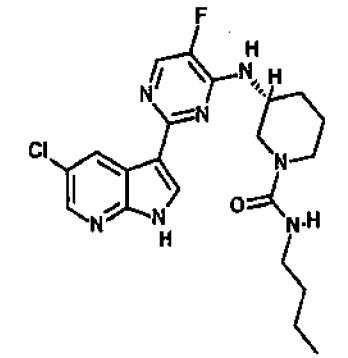
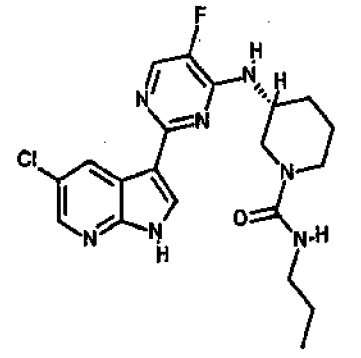
Фиг. 3



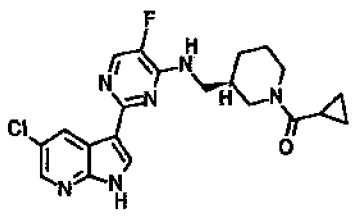
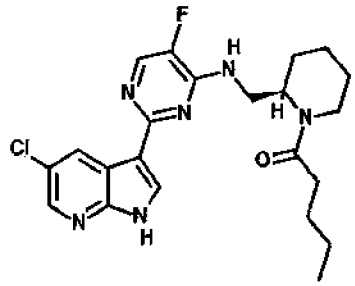
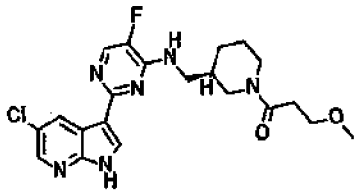
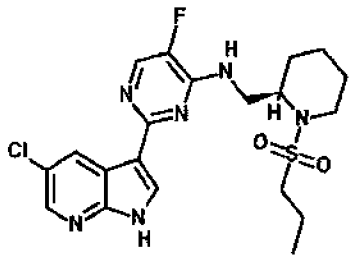
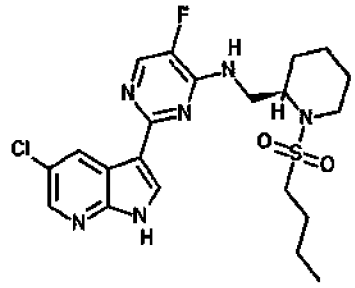
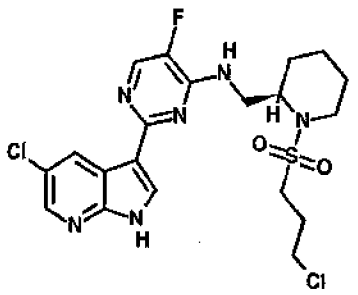
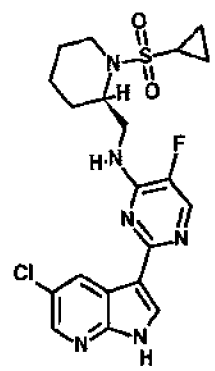
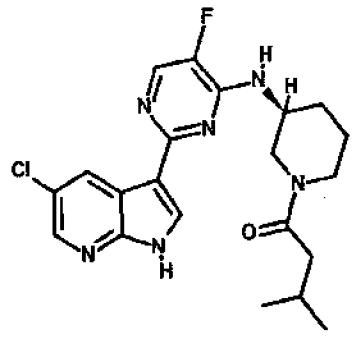
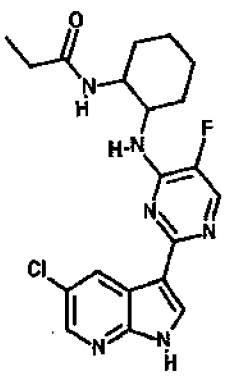
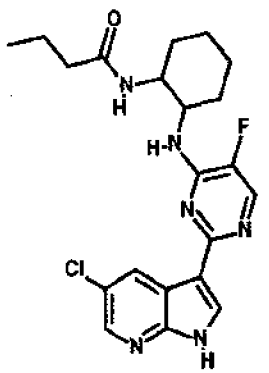
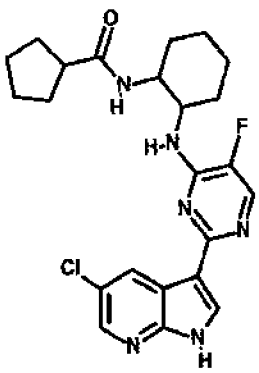
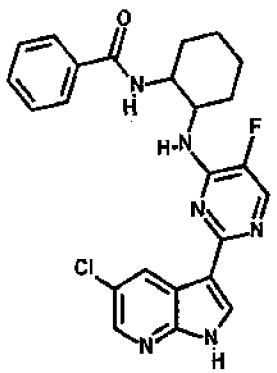
Фиг. 3

301	302	303
		
304	**305**	**306**
		
307	**308**	**309**
		
310	**311**	**312**
		

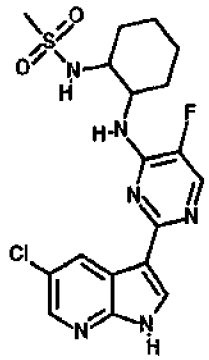
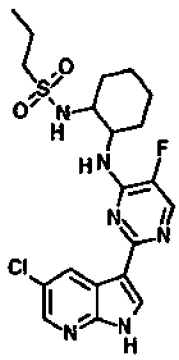
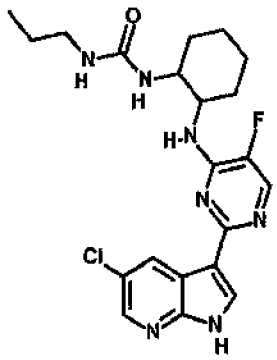
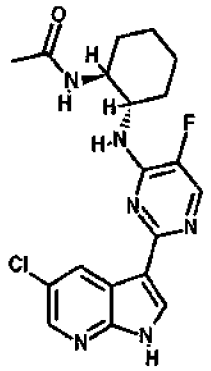
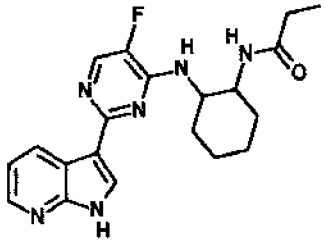
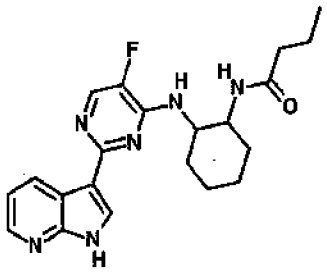
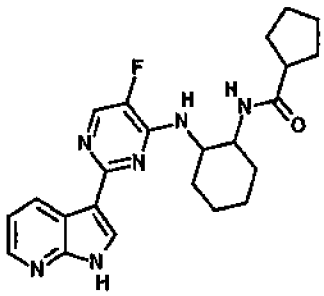
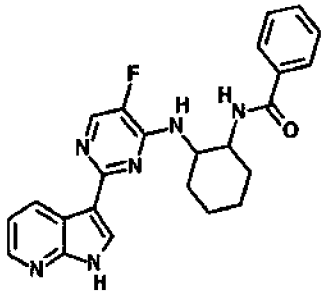
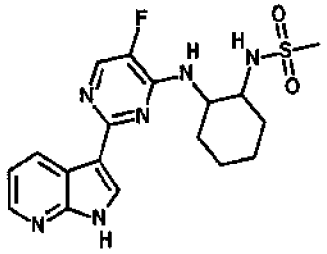
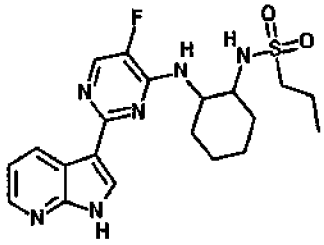
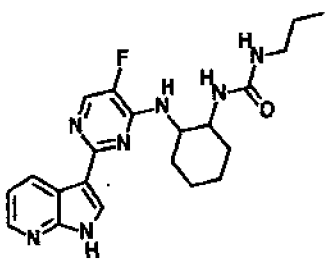
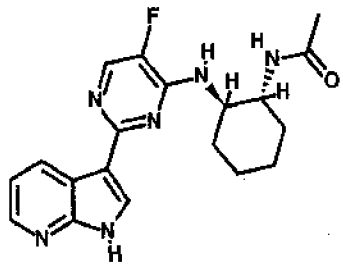
Фиг. 3

313	314	315
		
316	317	318
		
319	320	321
		
322	323	324
		

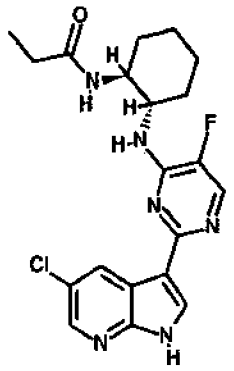
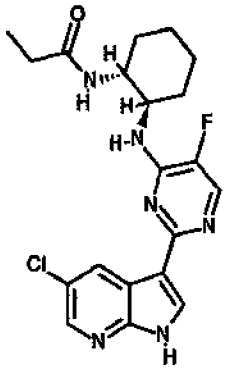
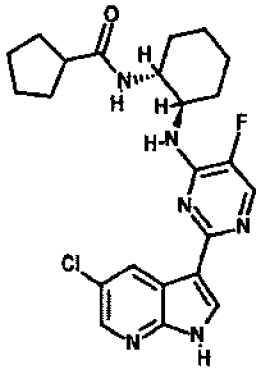
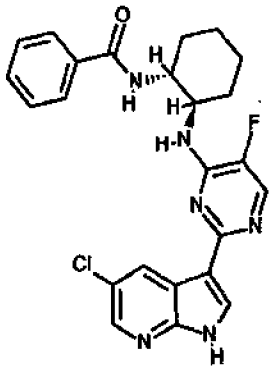
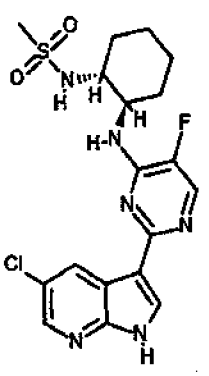
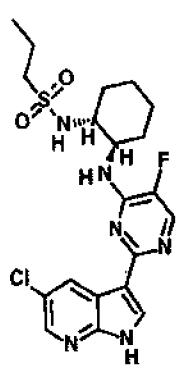
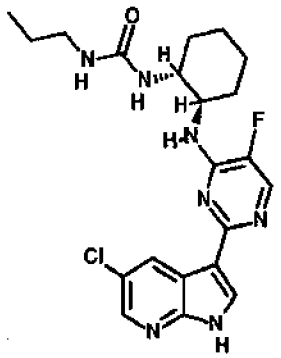
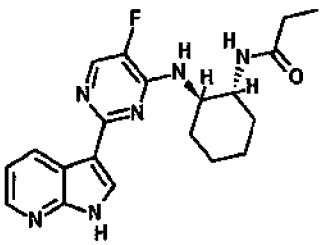
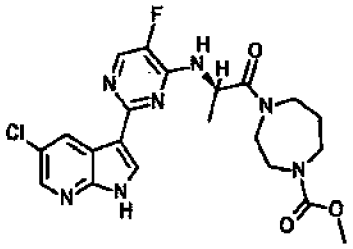
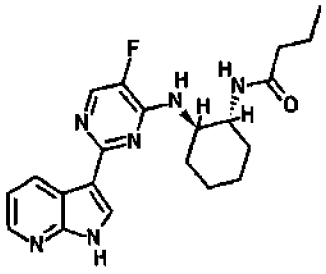
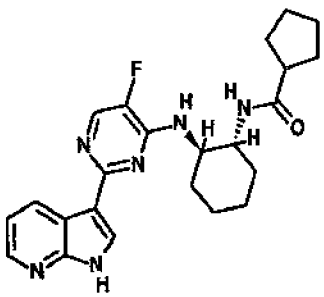
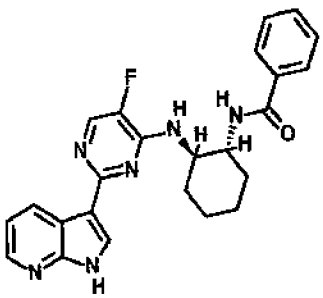
Фиг. 3

325	326	327
		
328	329	330
		
331	332	333
		
334	335	336
		

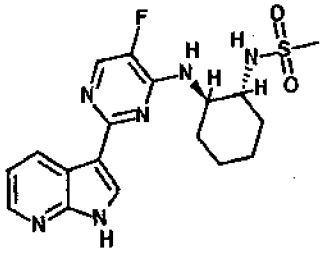
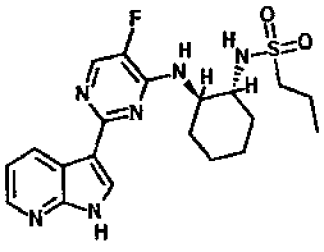
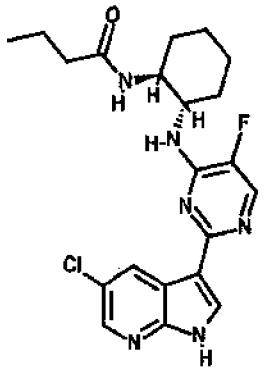
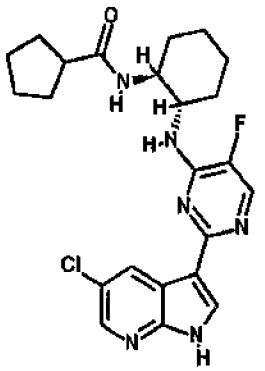
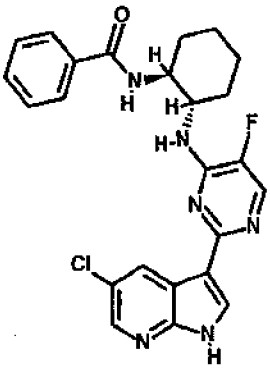
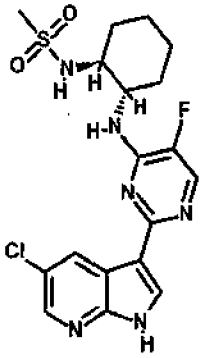
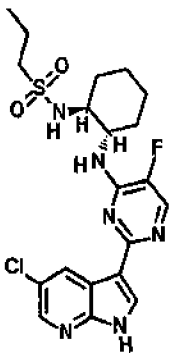
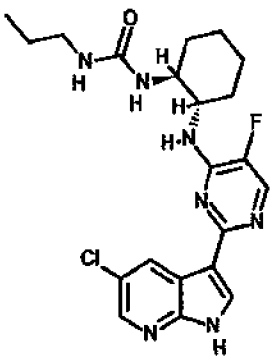
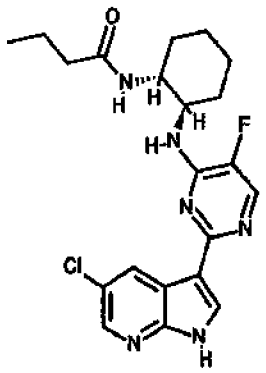
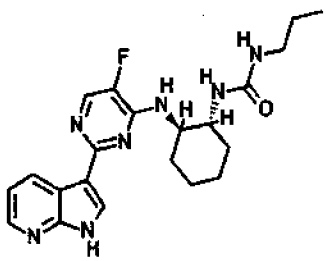
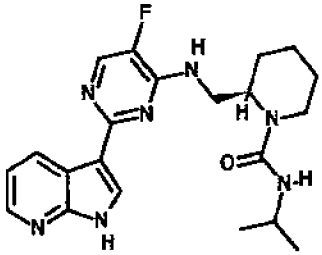
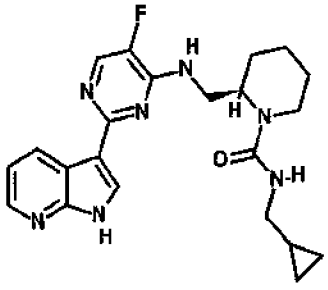
Фиг. 3

337	338	339
		
340	341	342
		
343	344	345
		
346	347	348
		

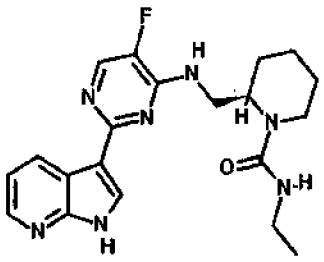
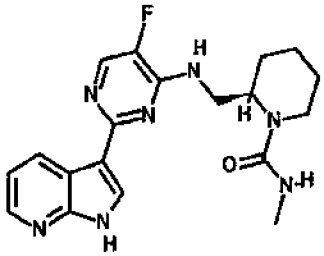
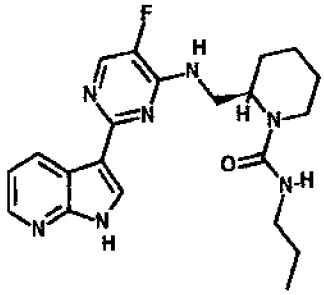
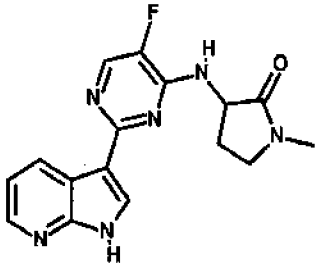
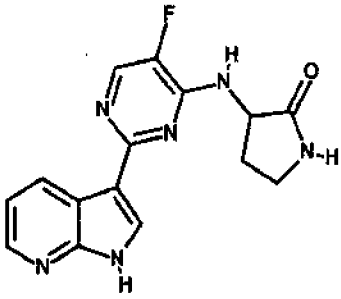
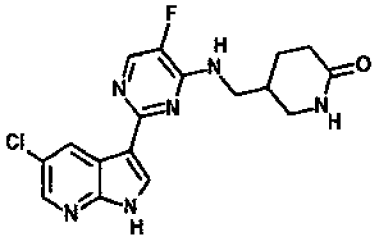
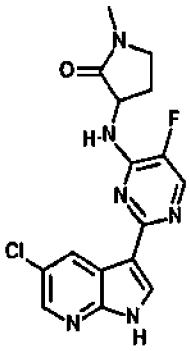
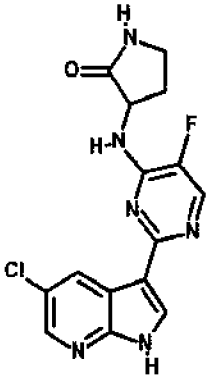
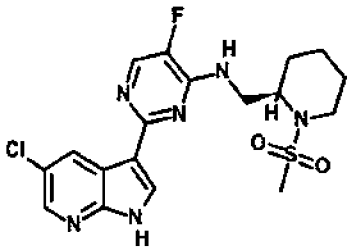
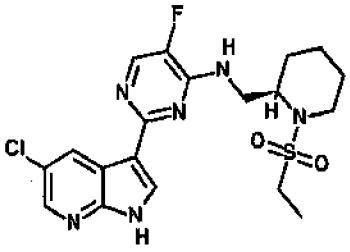
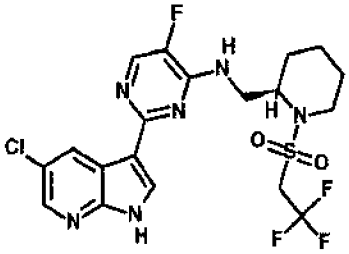
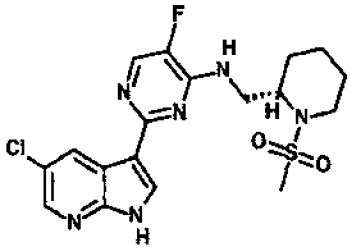
Фиг. 3

349	350	351
		
352	353	354
		
355	356	357
		
358	359	360
		

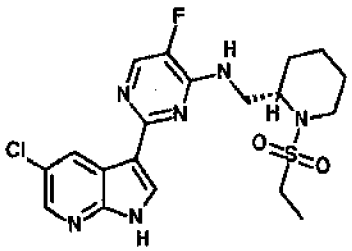
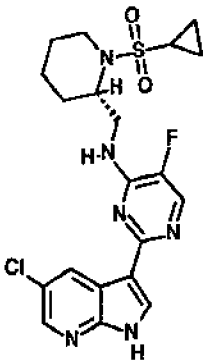
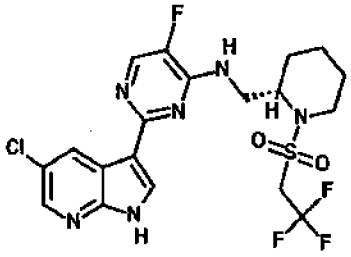
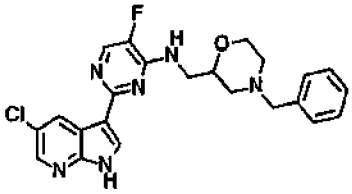
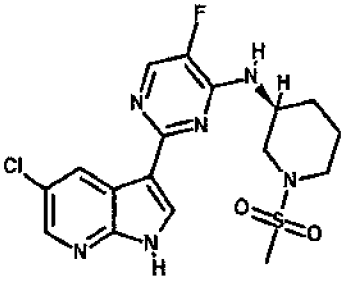
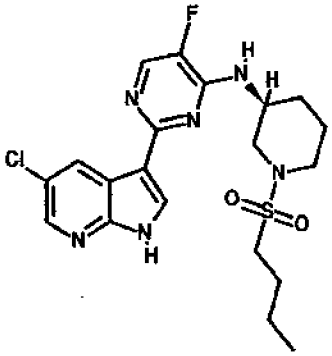
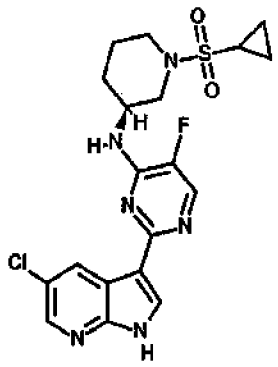
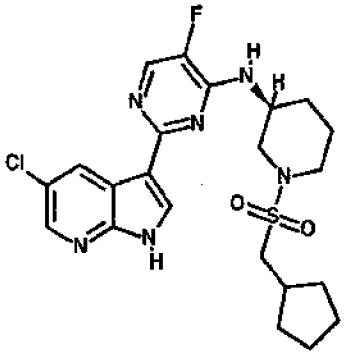
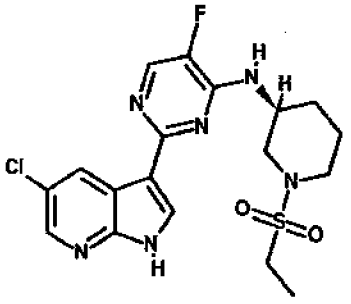
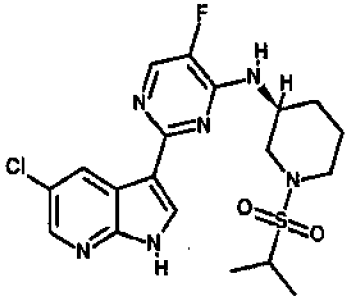
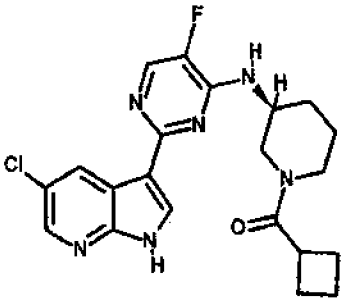
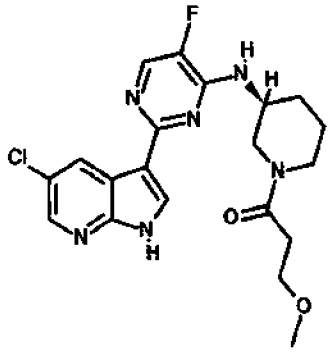
Фиг. 3

361	362	363
		
364	365	366
		
367	368	369
		
370	371	372
		

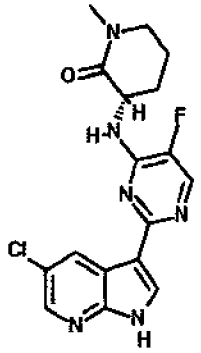
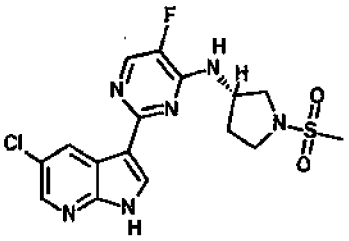
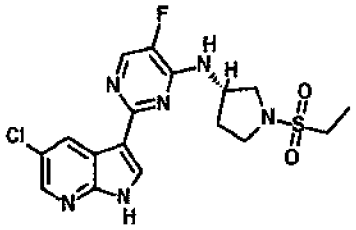
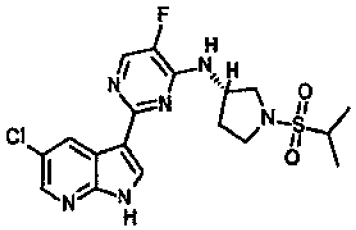
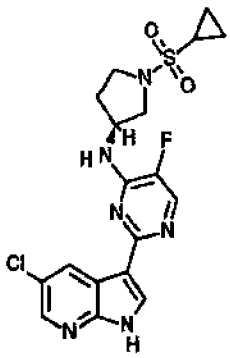
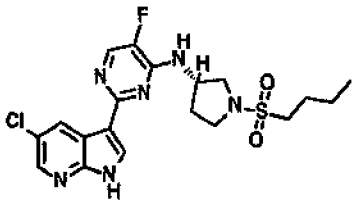
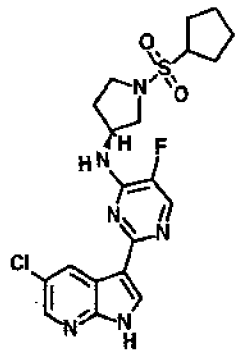
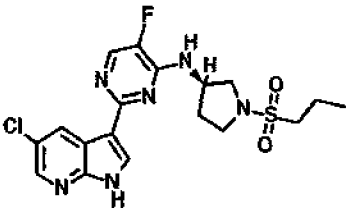
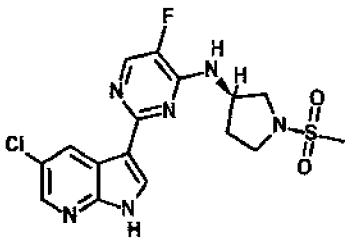
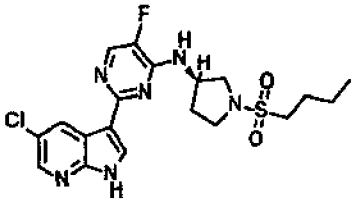
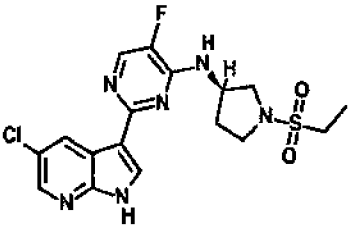
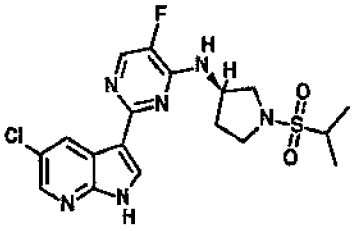
Фиг. 3

373	374	375
		
376	**377**	**378**
		
379	**380**	**381**
		
382	**383**	**384**
		

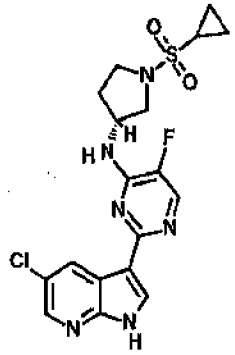
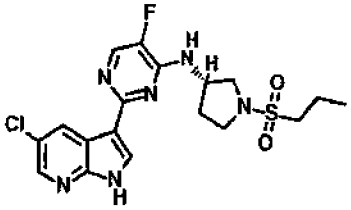
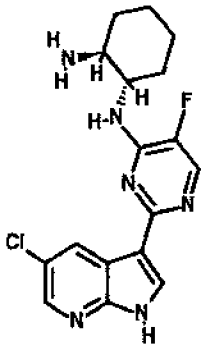
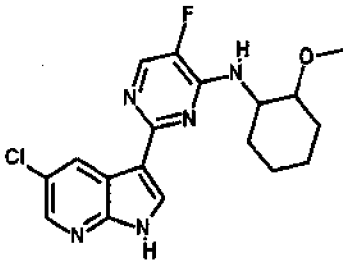
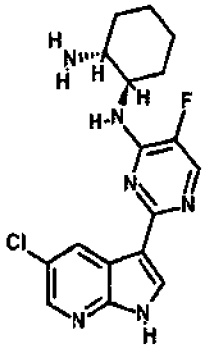
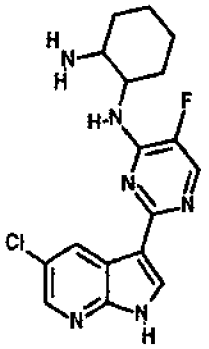
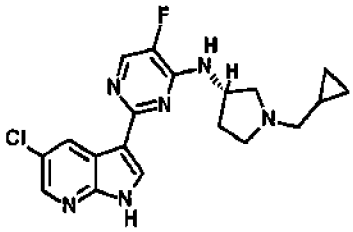
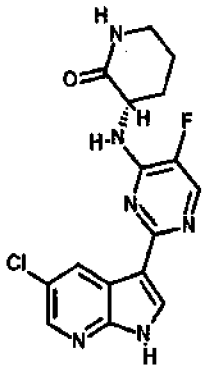
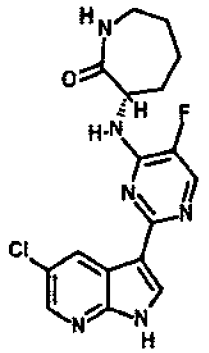
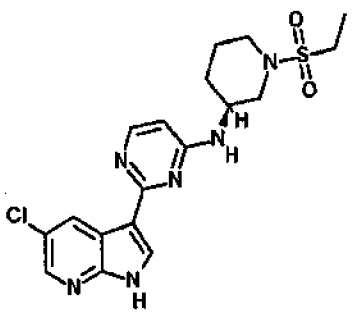
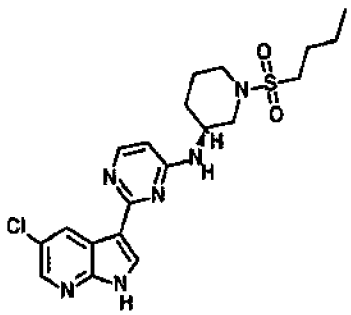
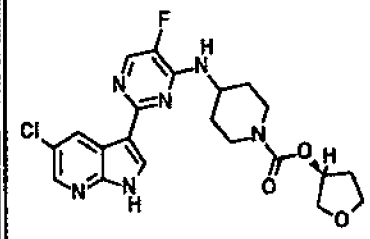
Фиг. 3

385	386	387
		
388	389	390
		
391	392	393
		
394	395	396
		

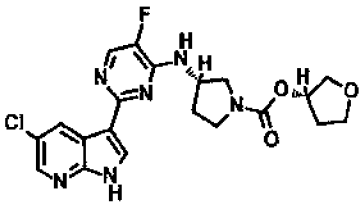
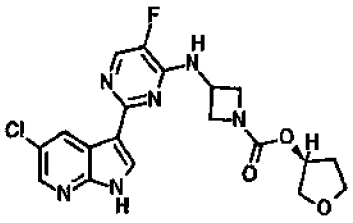
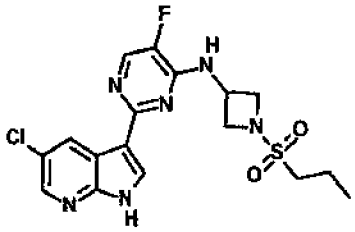
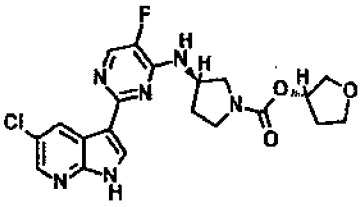
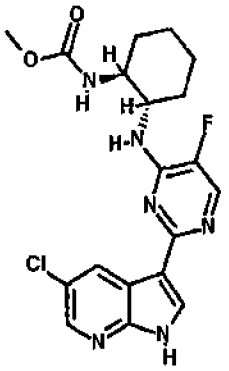
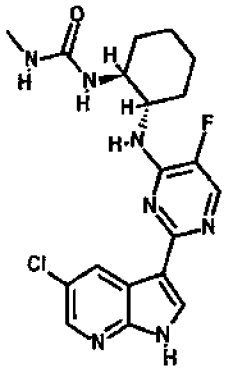
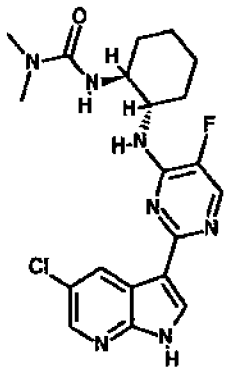
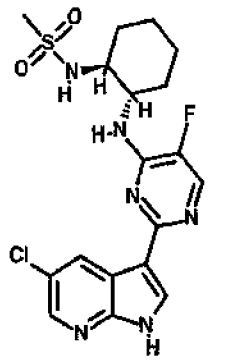
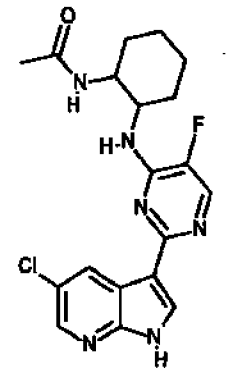
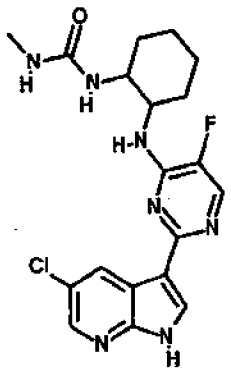
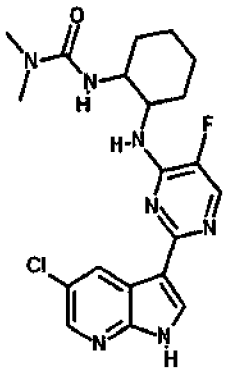
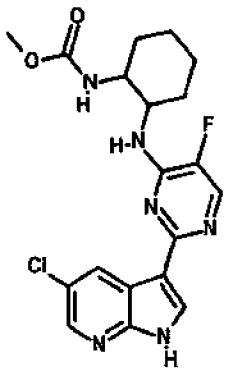
Фиг. 3

397	398	399
		
400	401	402
		
403	404	405
		
406	407	408
		

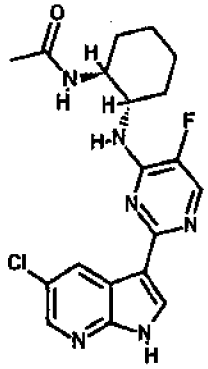
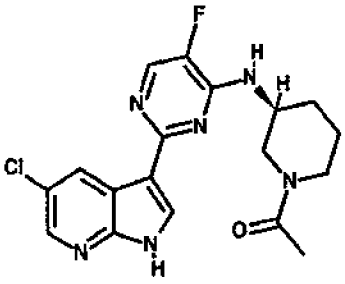
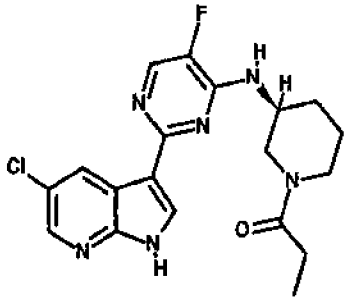
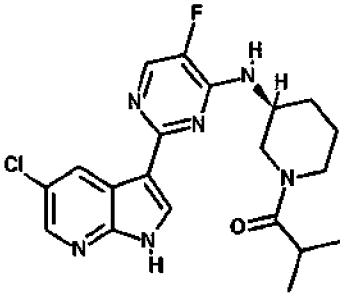
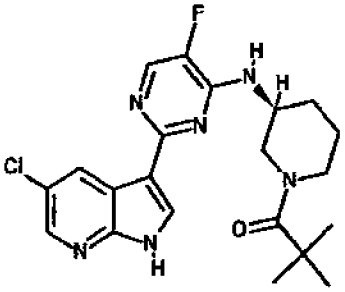
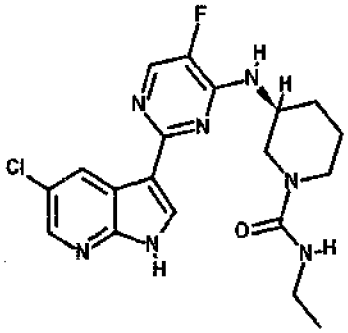
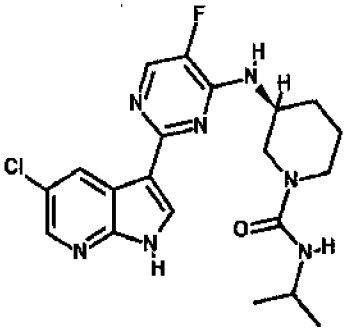
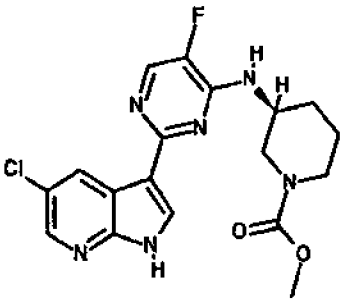
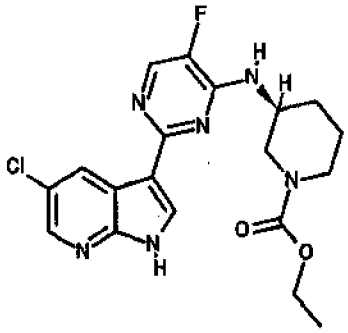
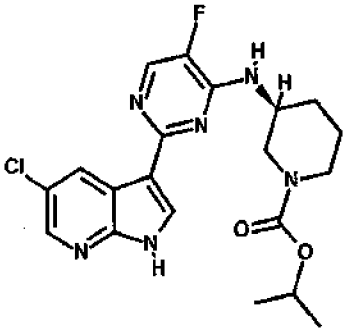
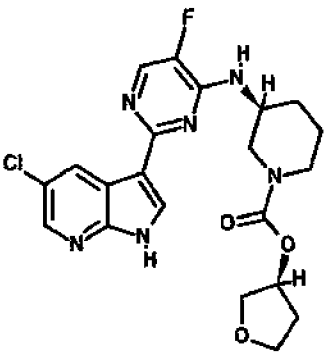
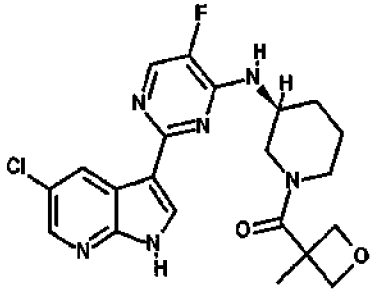
Фиг. 3

409	410	411
		
412	413	414
		
415	416	417
		
418	419	420
		

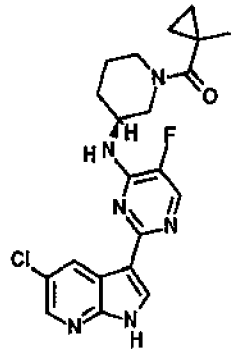
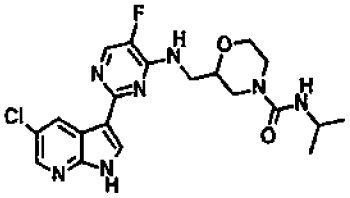
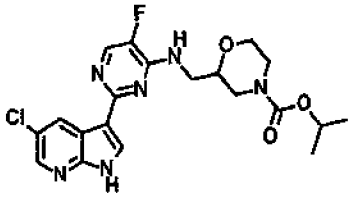
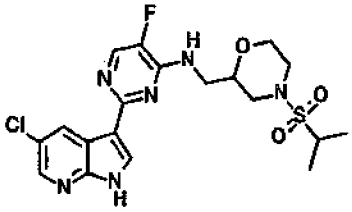
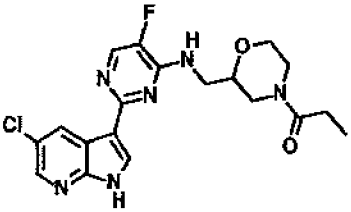
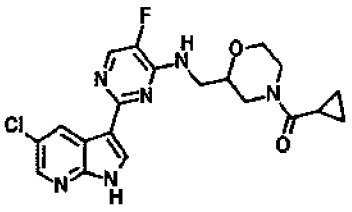
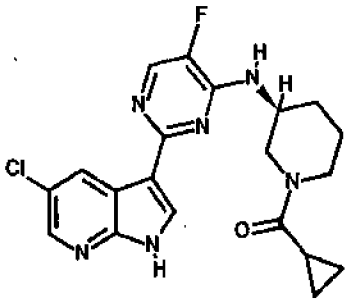
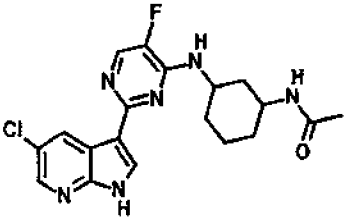
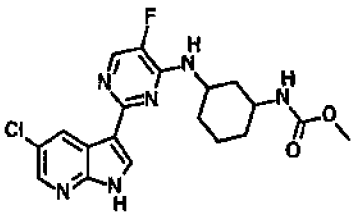
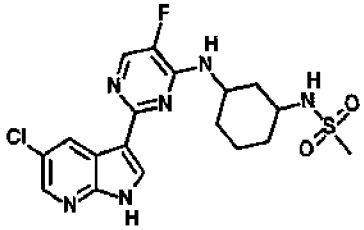
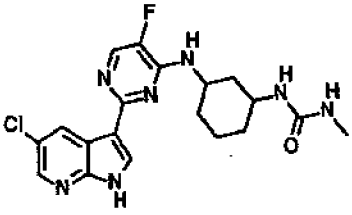
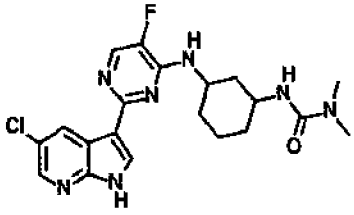
Фиг. 3

421	422	423
		
424	425	426
		
427	428	429
		
430	431	432
		

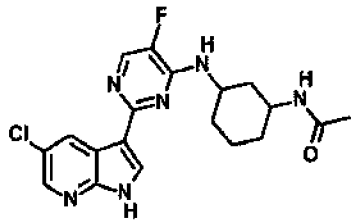
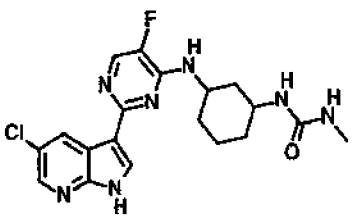
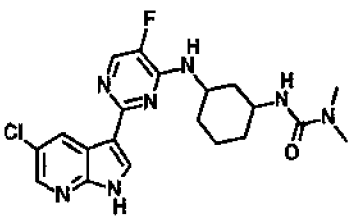
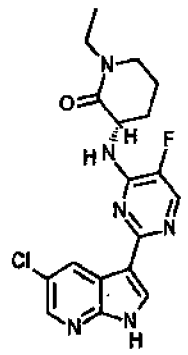
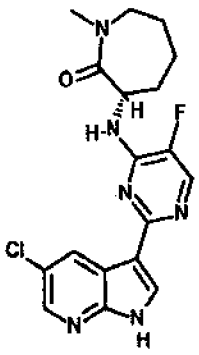
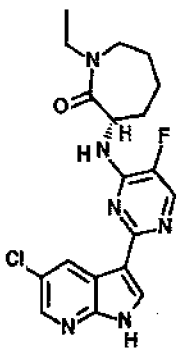
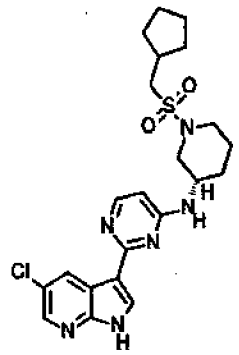
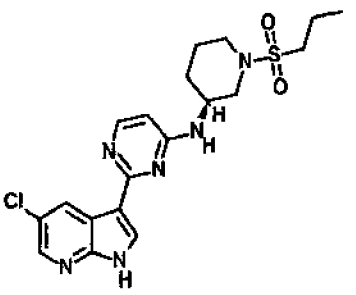
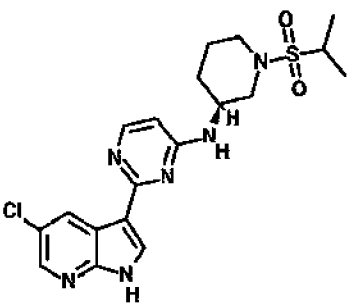
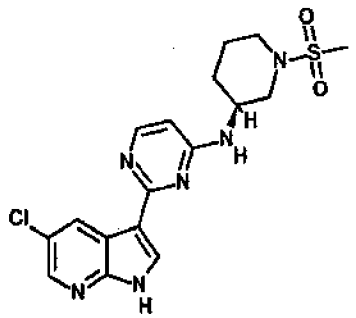
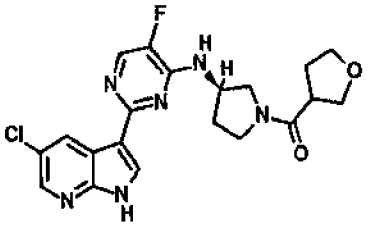
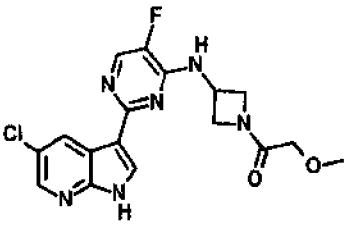
Фиг. 3

433	434	435
		
436	437	438
		
439	440	441
		
442	443	444
		

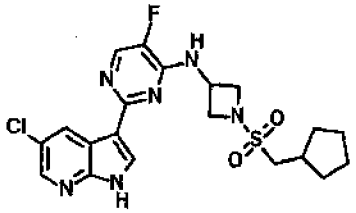
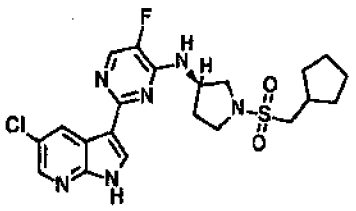
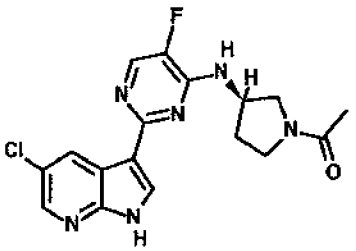
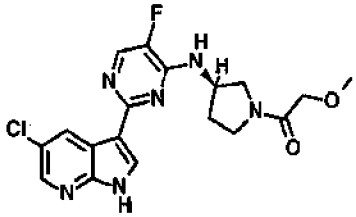
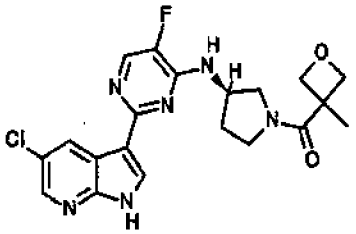
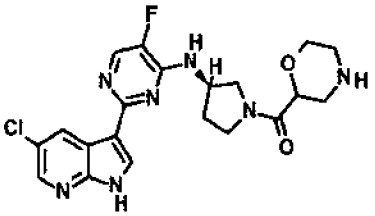
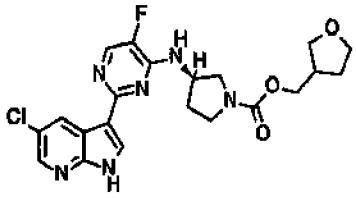
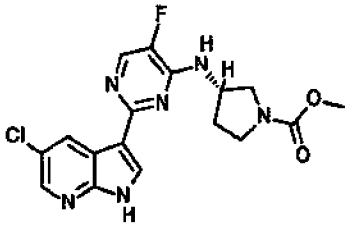
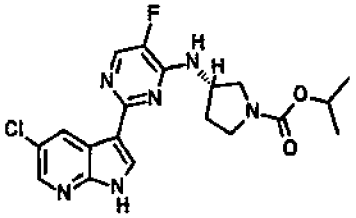
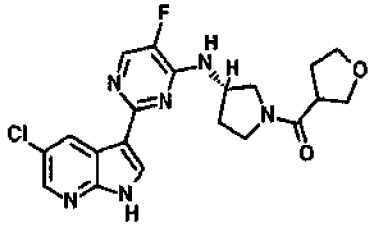
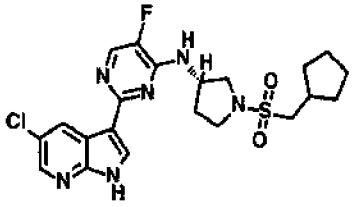
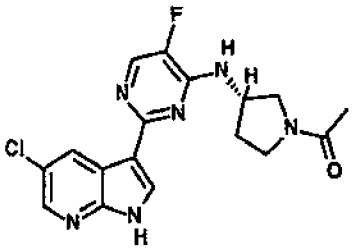
Фиг. 3

445	446	447
		
448	**449**	**450**
		
451	**452**	**453**
		
454	**455**	**456**
		

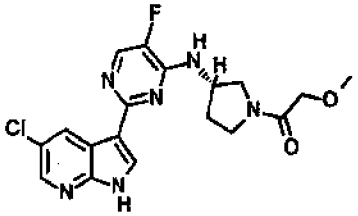
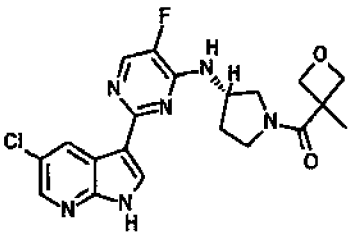
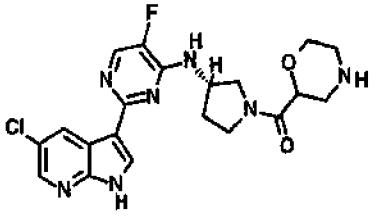
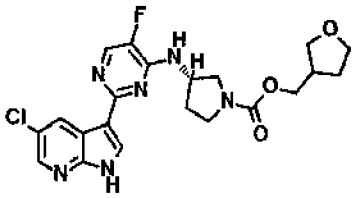
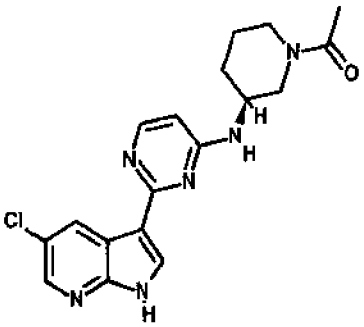
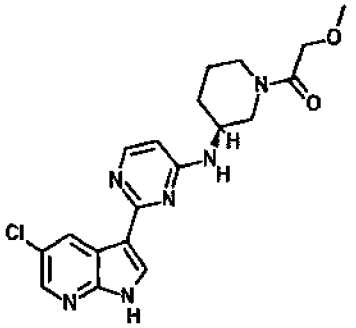
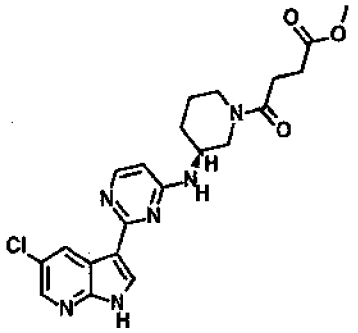
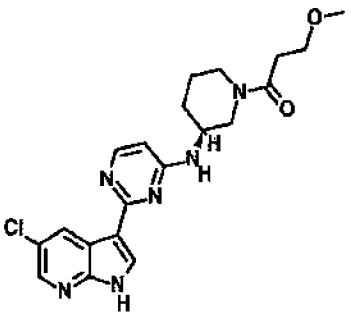
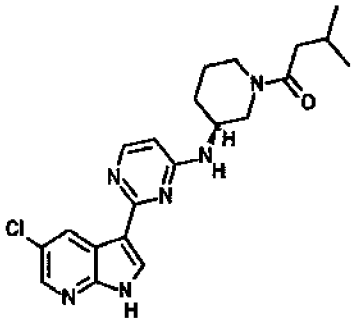
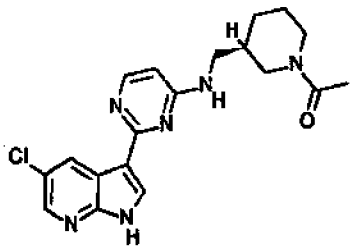
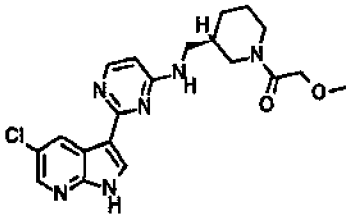
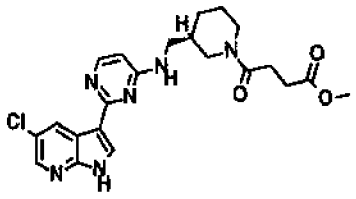
Фиг. 3

457	458	459
		
460	461	462
		
463	464	465
		
466	467	468
		

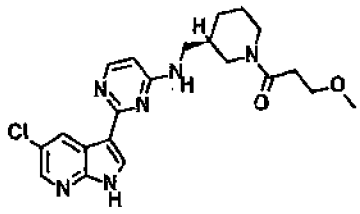
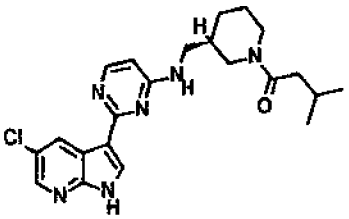
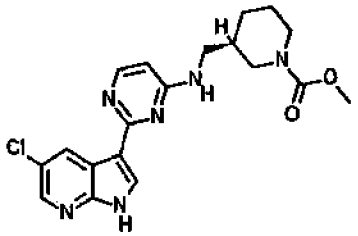
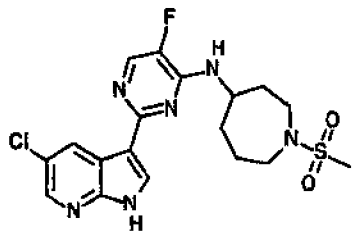
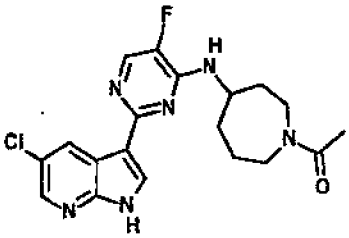
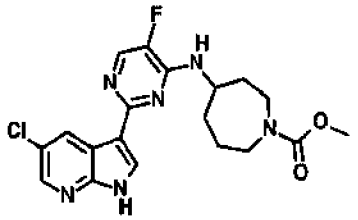
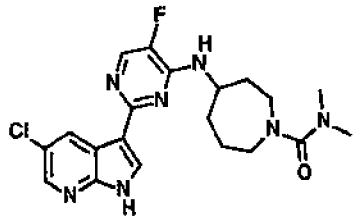
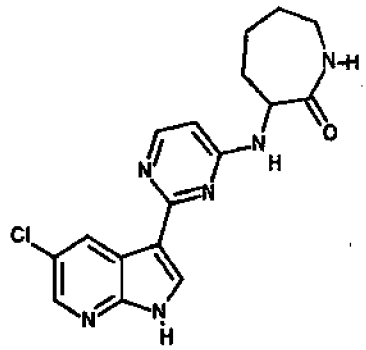
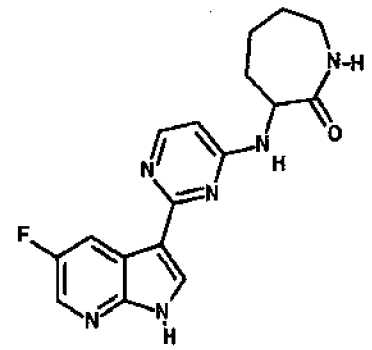
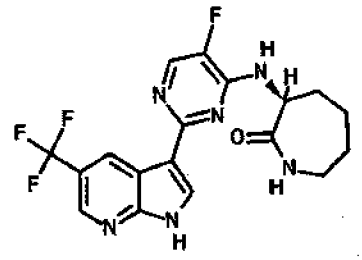
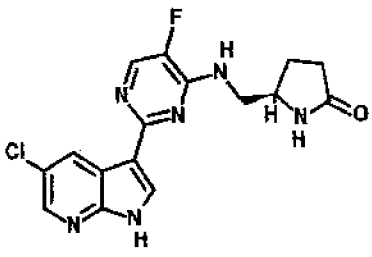
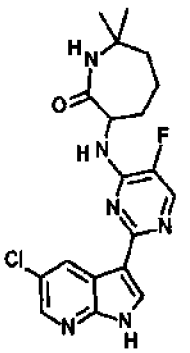
Фиг. 3

469	470	471
		
472	473	474
		
475	476	477
		
478	479	480
		

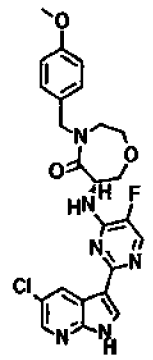
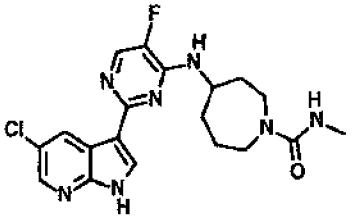
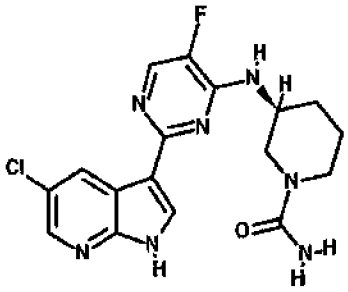
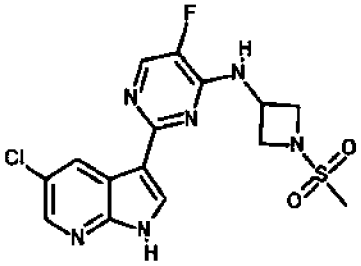
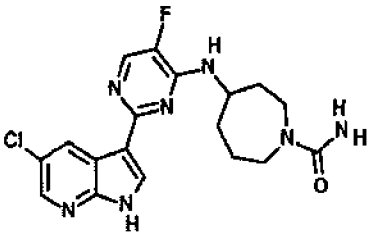
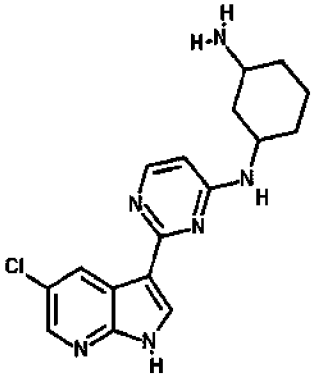
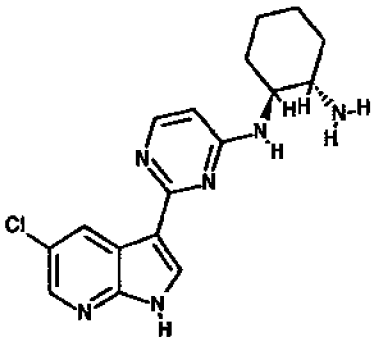
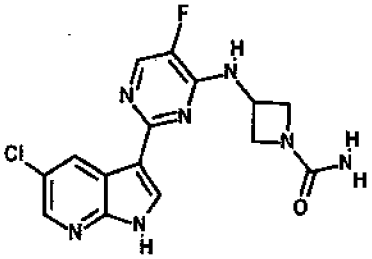
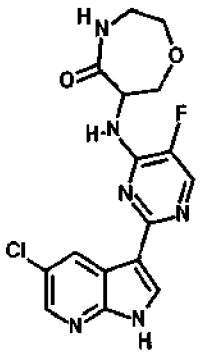
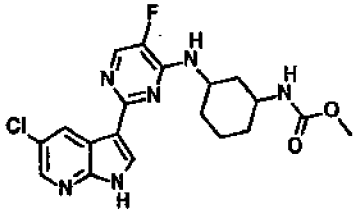
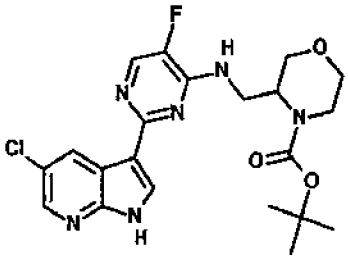
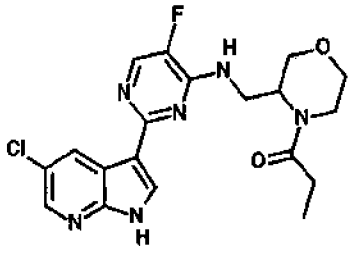
Фиг. 3

481	482	483
		
484	**485**	**486**
		
487	**488**	**489**
		
490	**491**	**492**
		

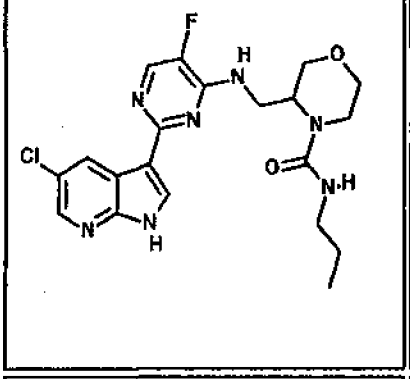
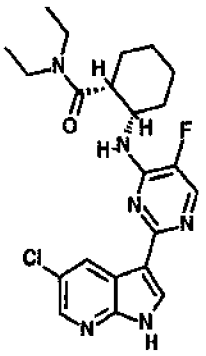
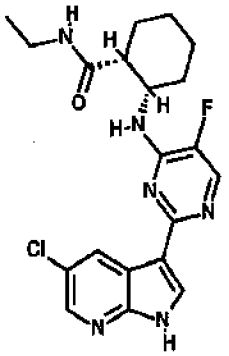
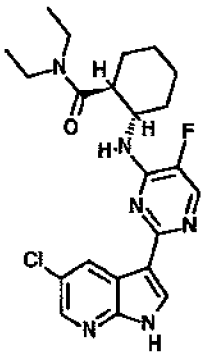
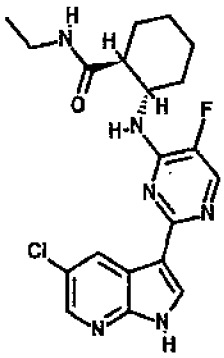
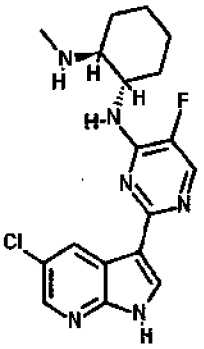
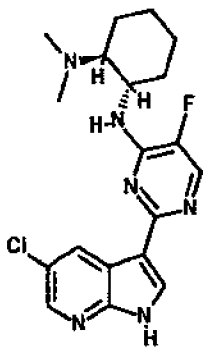
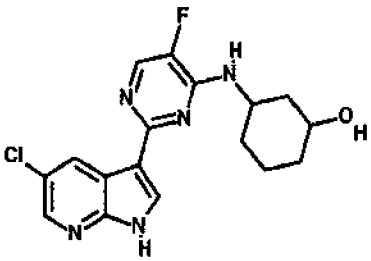
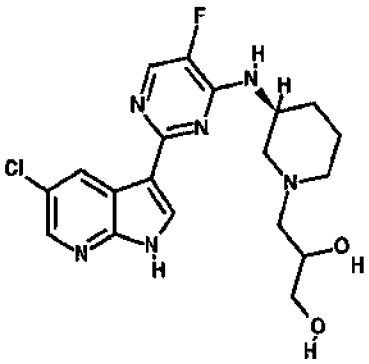
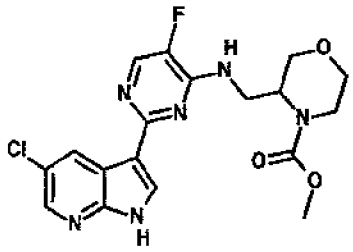
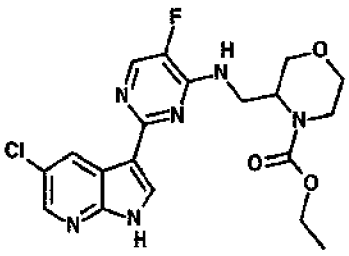
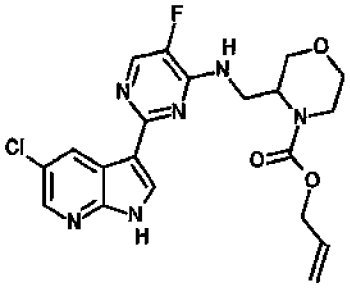
Фиг. 3

493	494	495
		
496	497	498
		
499	500	501
		
502	503	504
		

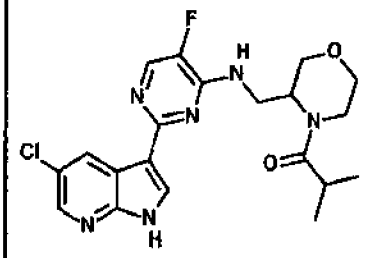
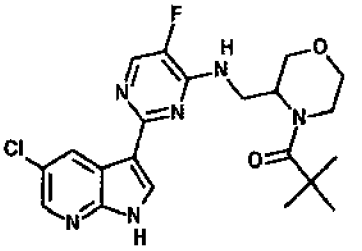
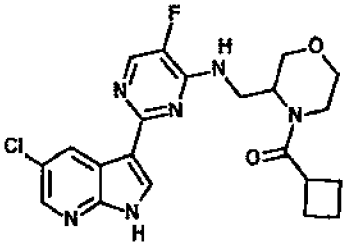
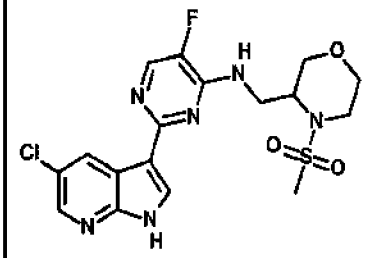
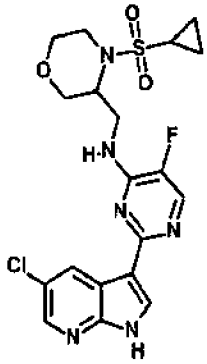
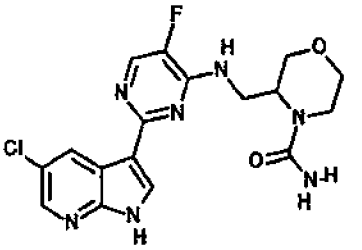
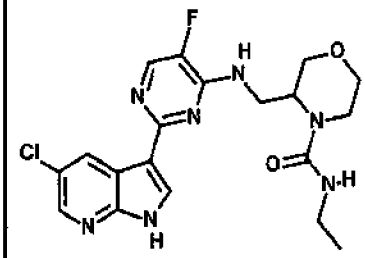
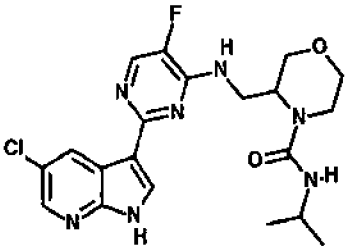
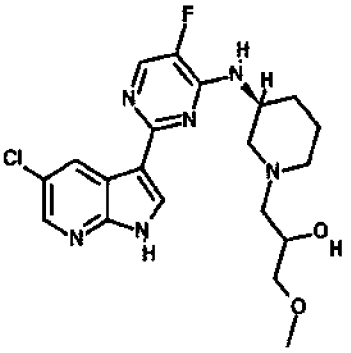
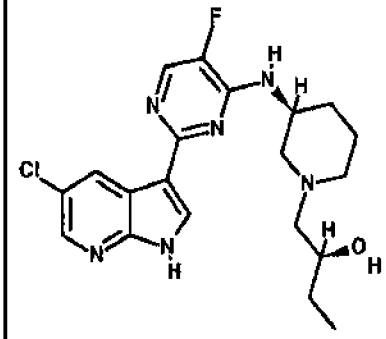
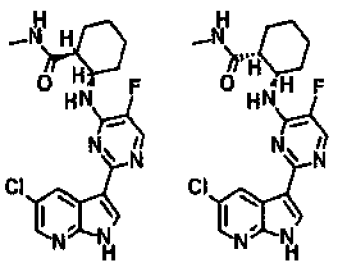
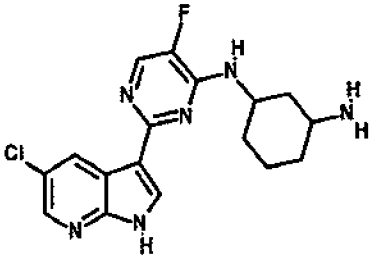
Фиг. 3

505	506	507
		
508	**509**	**510**
		
511	**512**	**513**
		
514	**515**	**516**
		

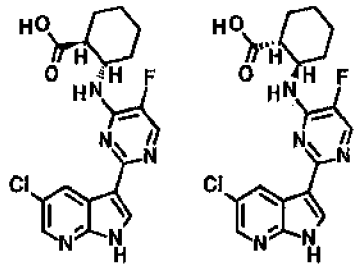
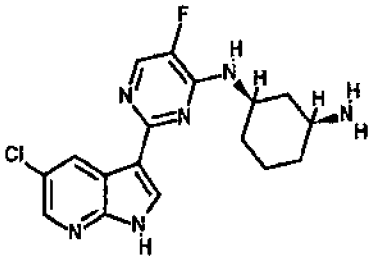
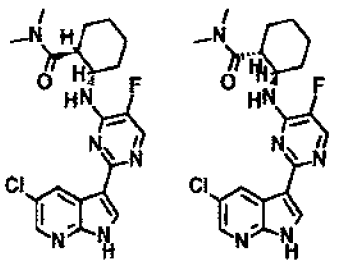
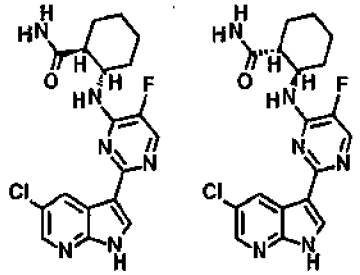
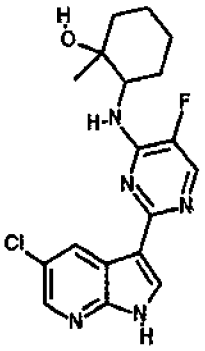
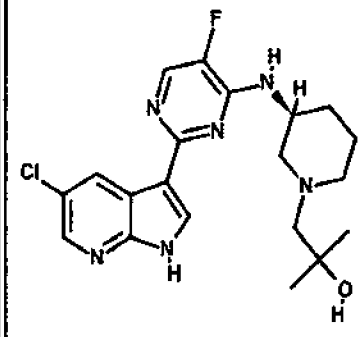
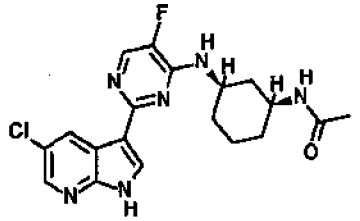
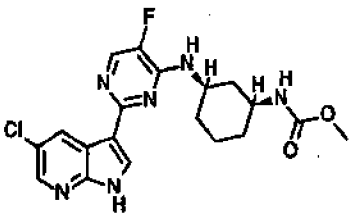
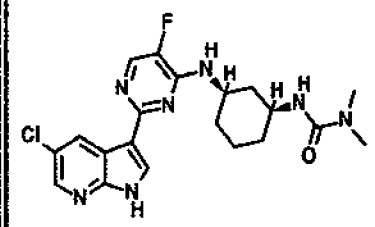
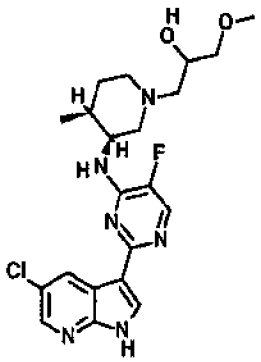
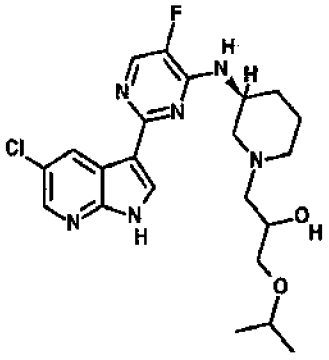
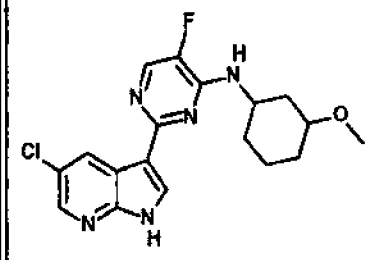
Фиг. 3

517	518	519
		
520	521	522
		
523	524	525
		
526	527	528
		

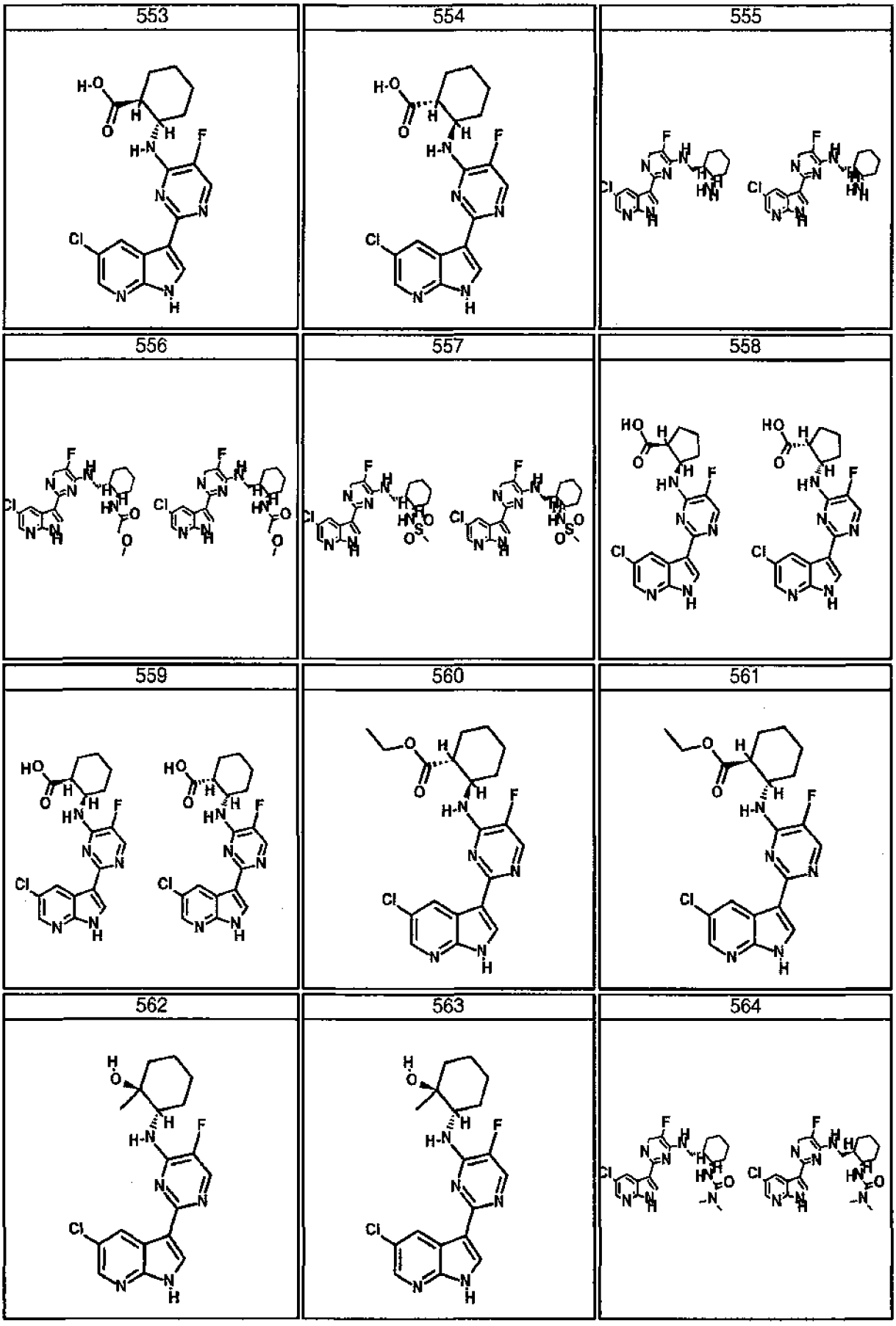
Фиг. 3

529	530	531
		
532	**533**	**534**
		
535	**536**	**537**
		
538	**539**	**540**
		

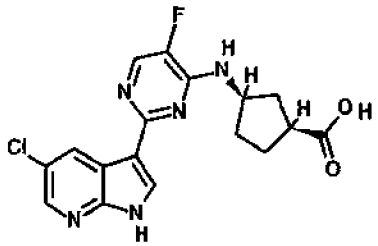
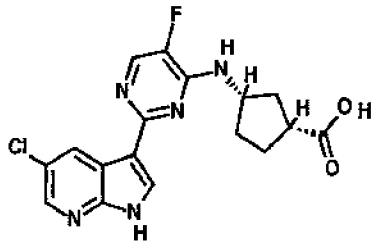
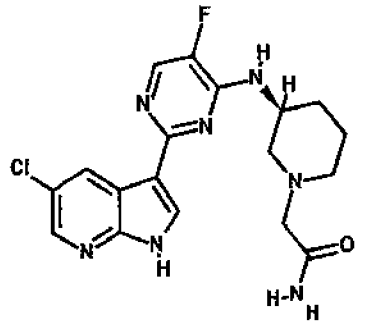
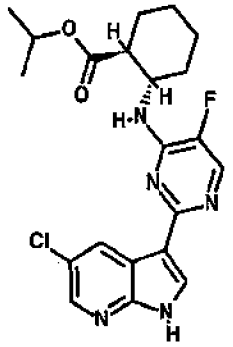
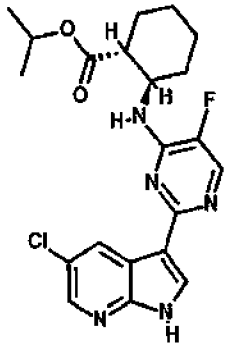
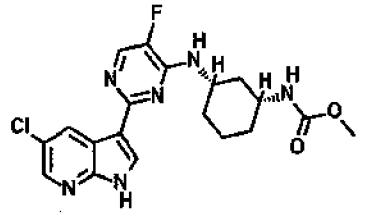
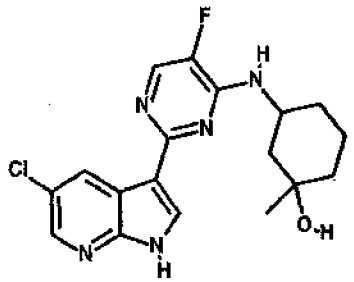
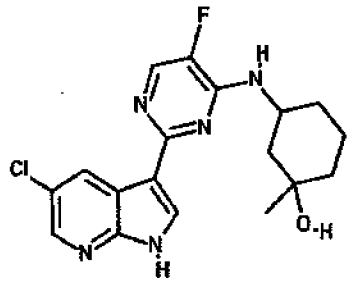
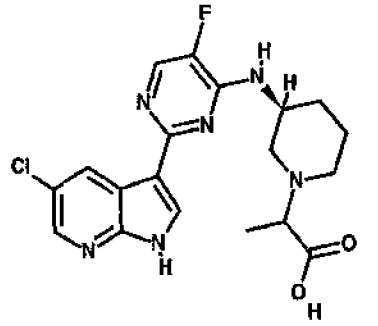
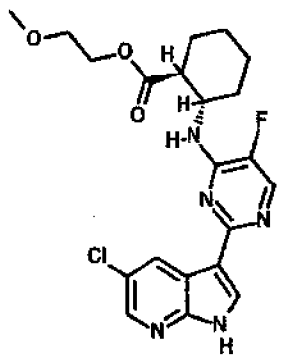
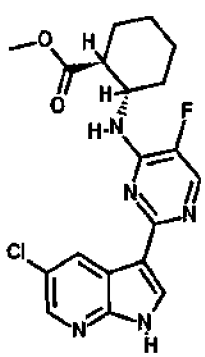
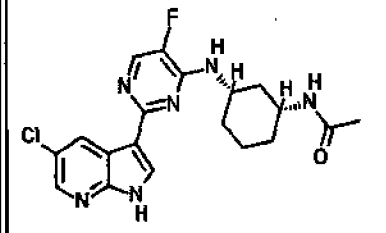
Фиг. 3

541	542	543
		
544	**545**	**546**
		
547	**548**	**549**
		
550	**551**	**552**
		

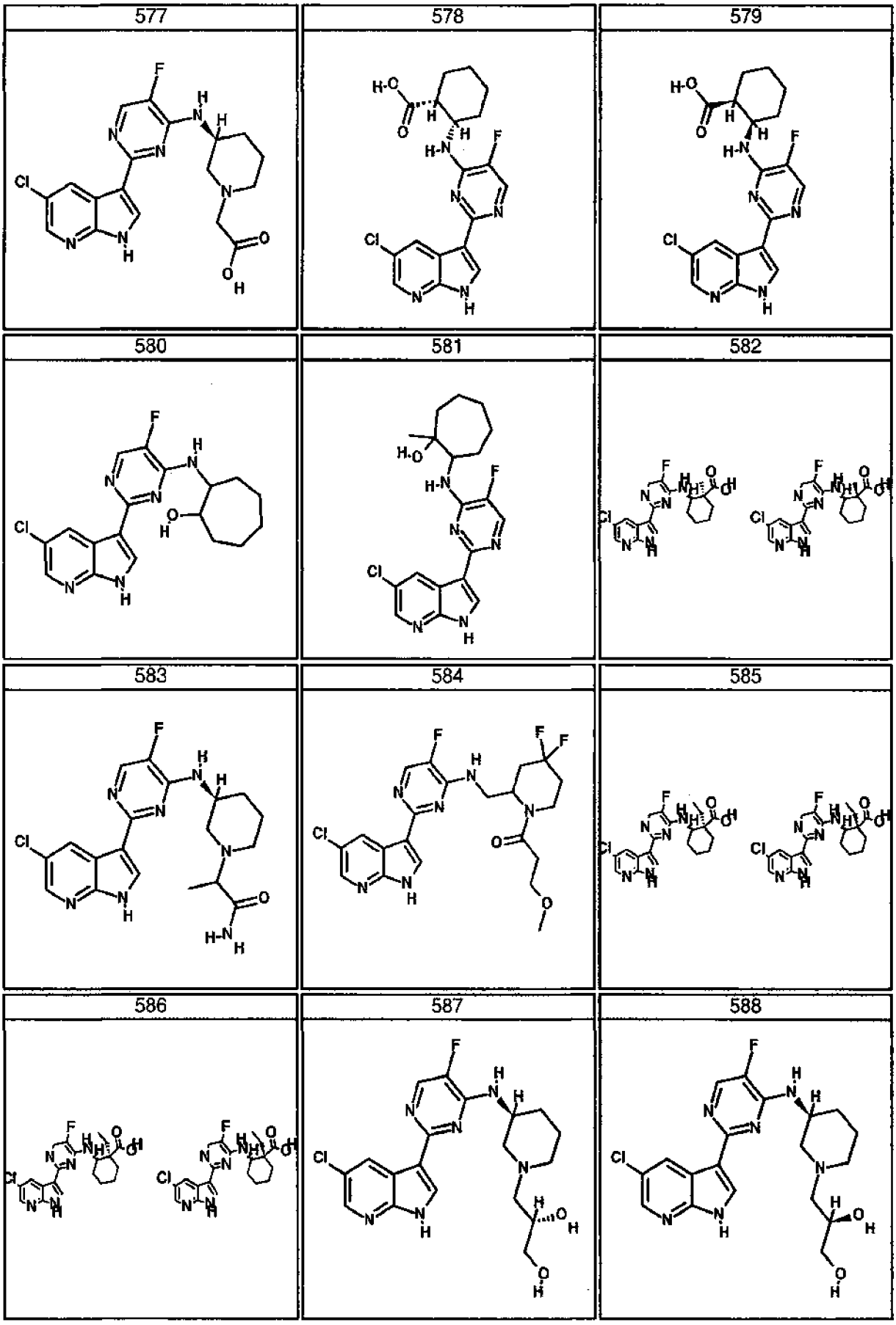
Фиг. 3



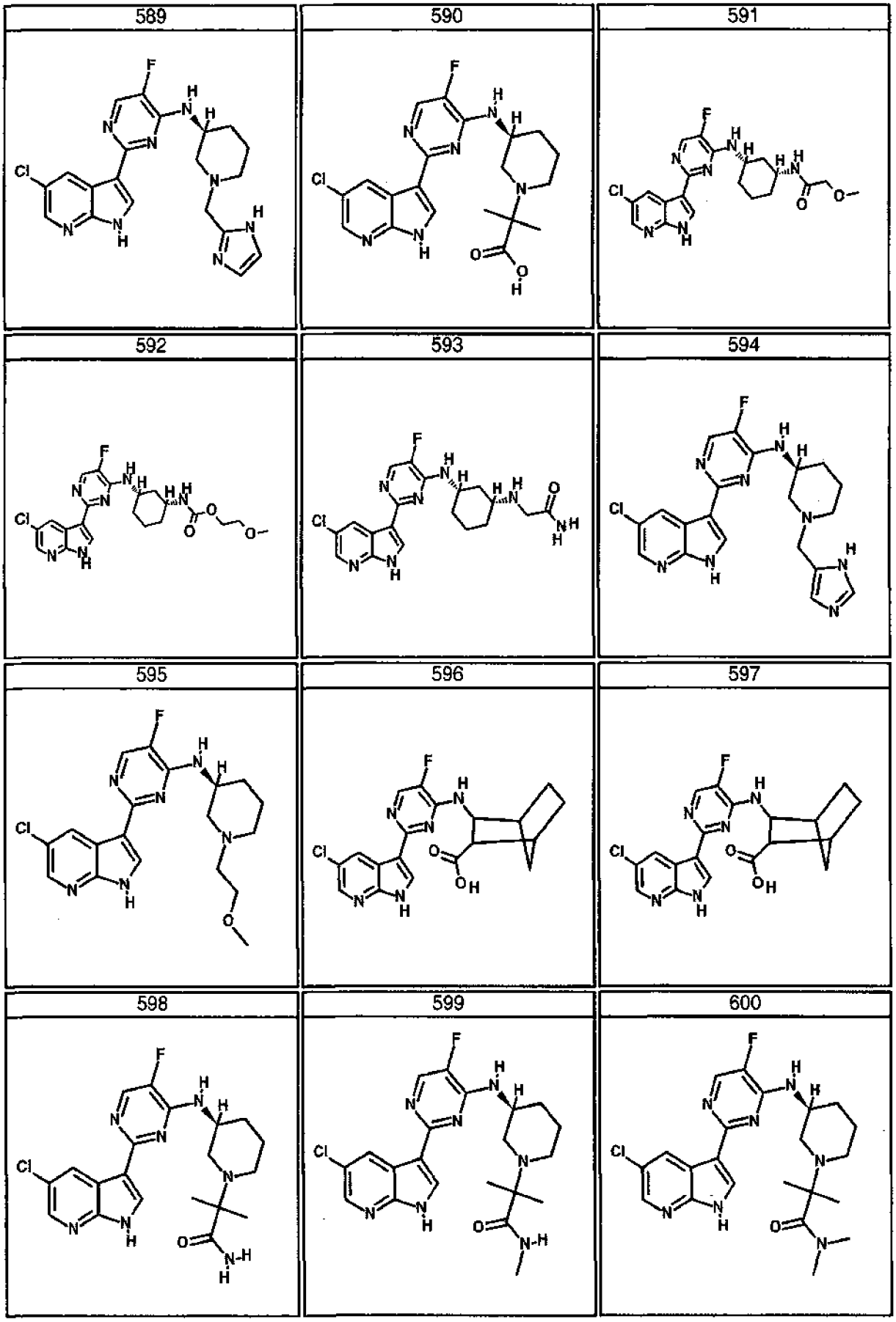
Фиг. 3

565	566	567
		
568	**569**	**570**
		
571	**572**	**573**
		
574	**575**	**576**
		

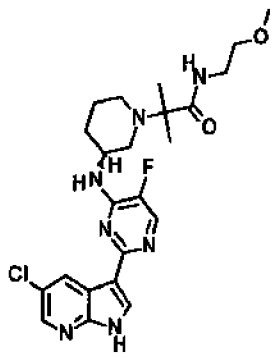
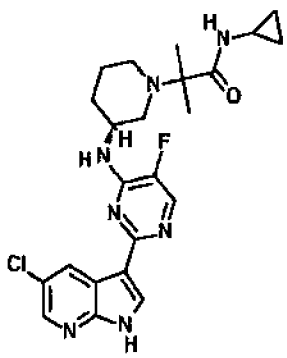
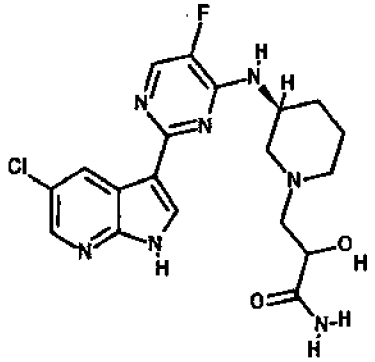
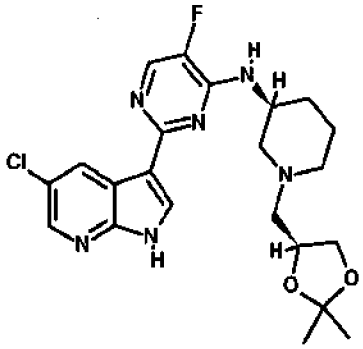
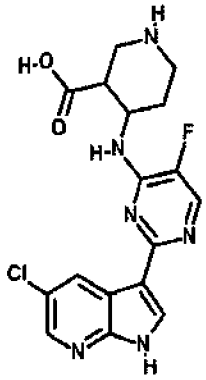
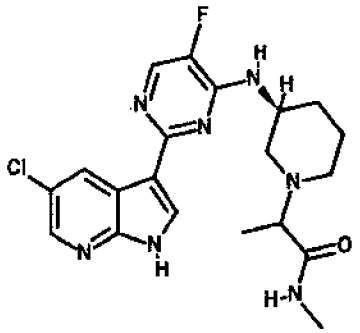
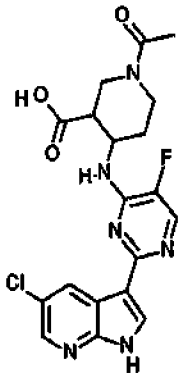
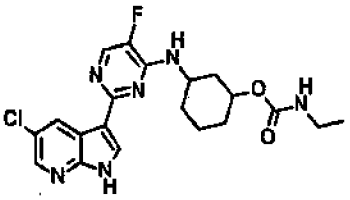
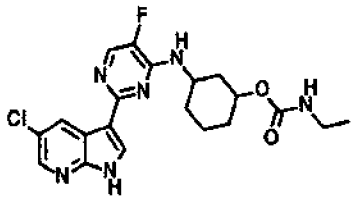
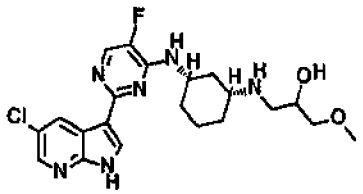
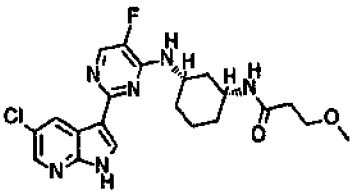
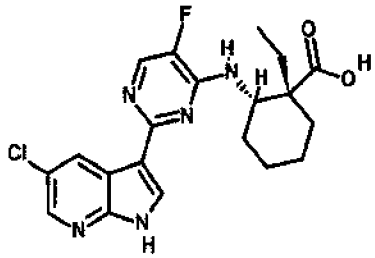
Фиг. 3



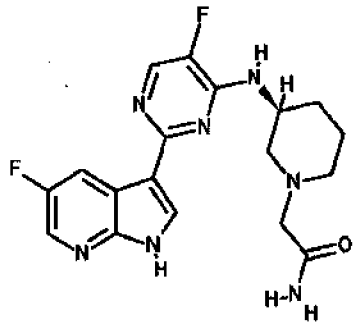
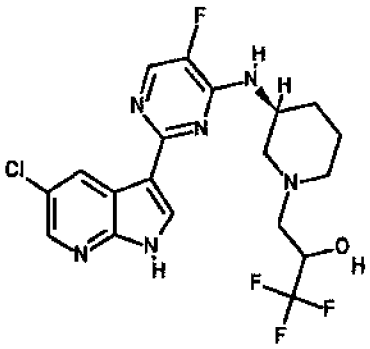
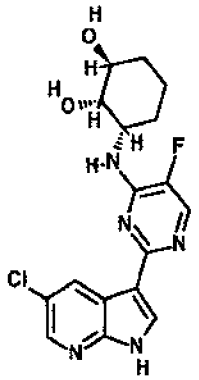
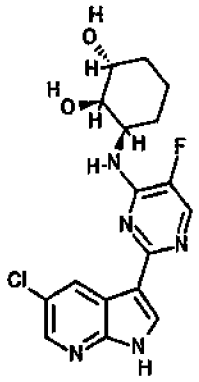
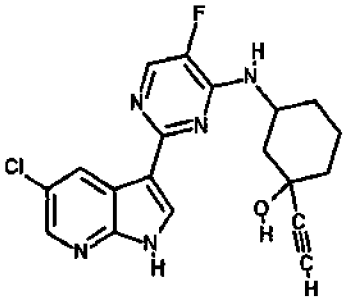
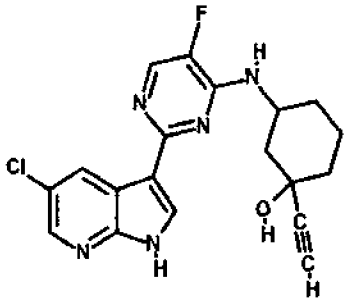
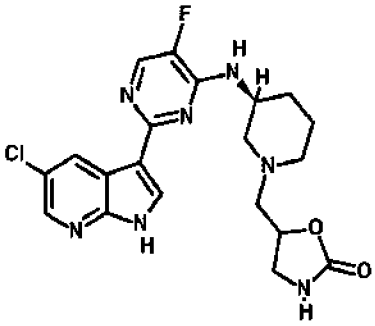
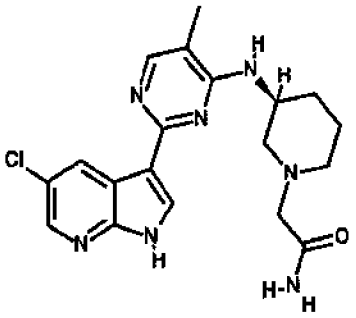
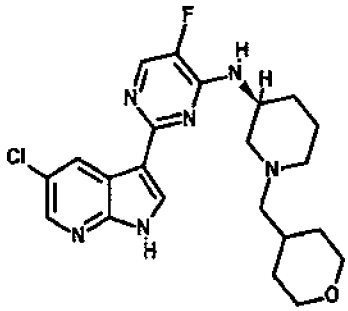
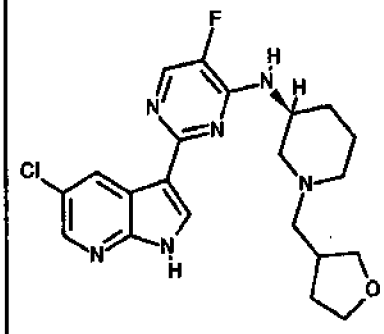
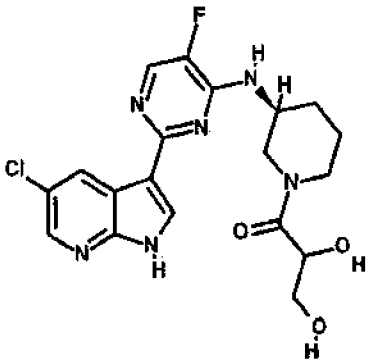
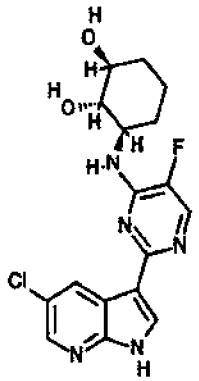
Фиг. 3



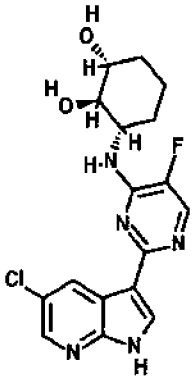
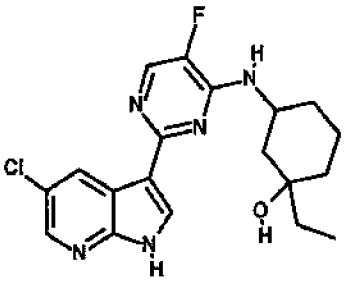
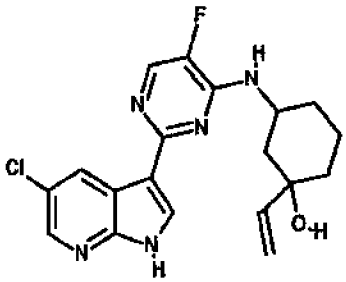
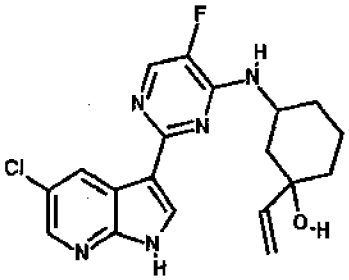
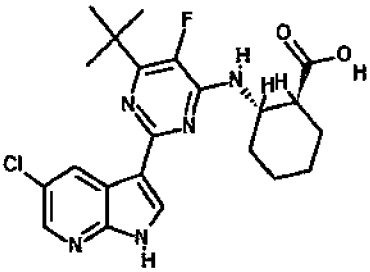
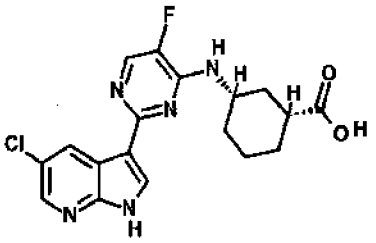
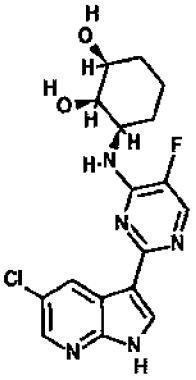
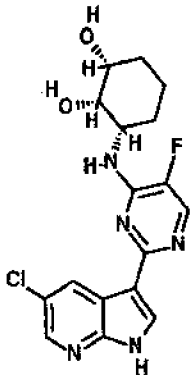
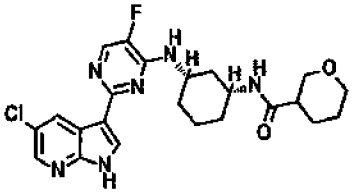
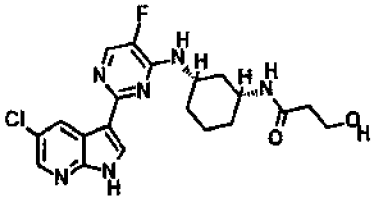
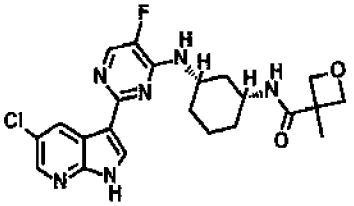
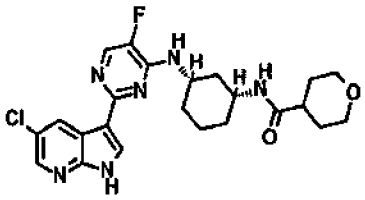
Фиг. 3

601	602	603
		
604	605	606
		
607	608	609
		
610	611	612
		

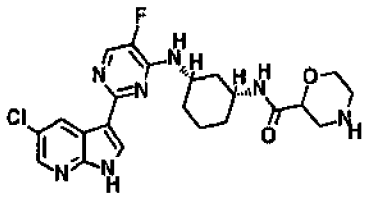
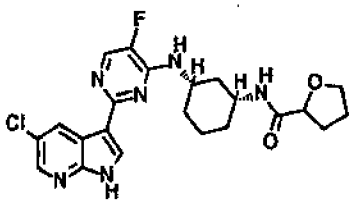
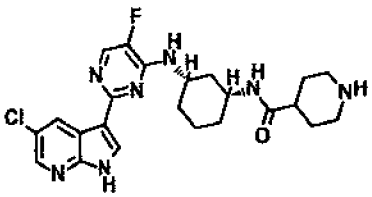
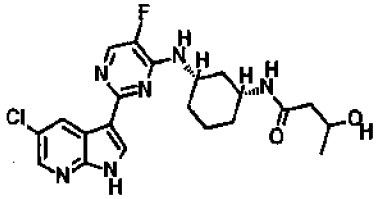
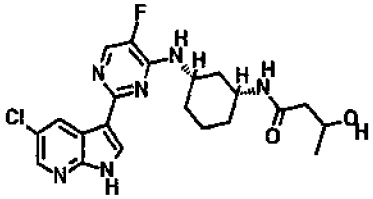
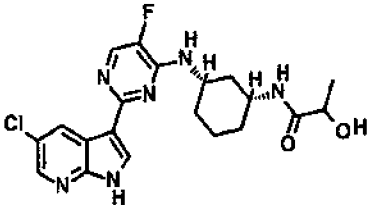
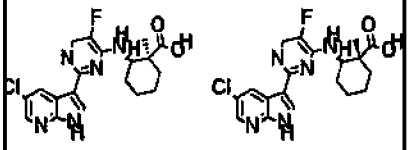
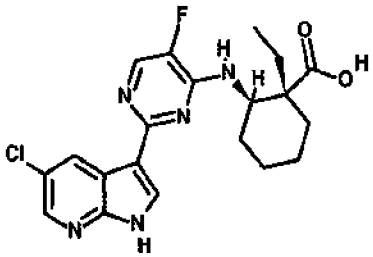
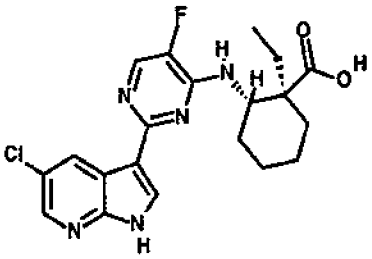
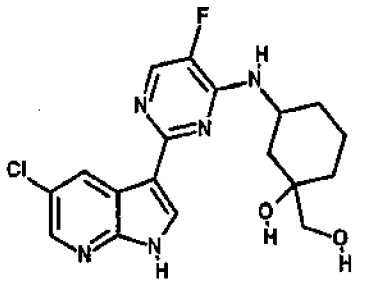
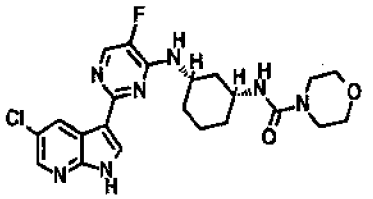
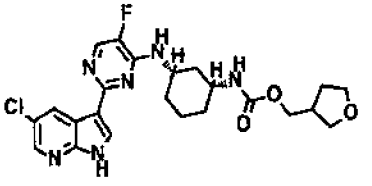
Фиг. 3

613	614	615
		
616	**617**	**618**
		
619	**620**	**621**
		
622	**623**	**624**
		

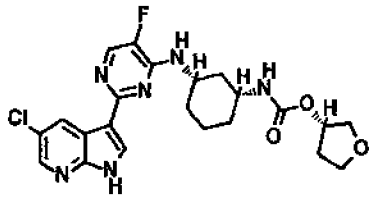
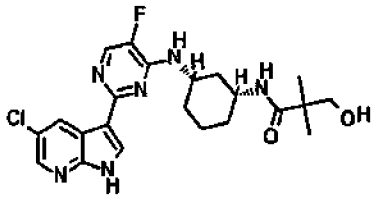
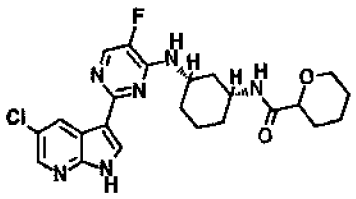
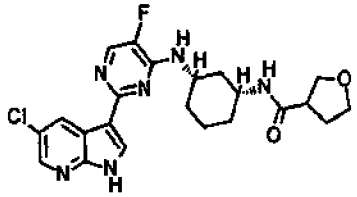
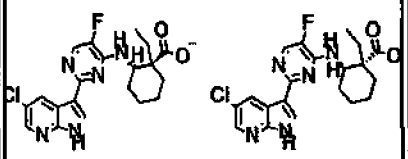
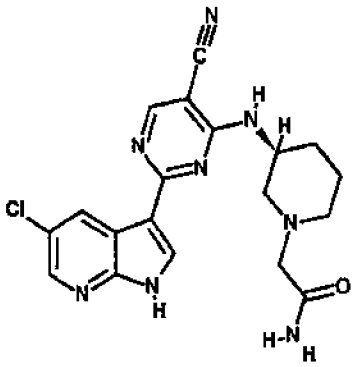
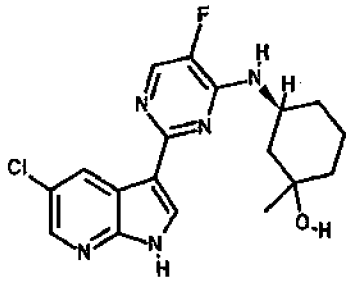
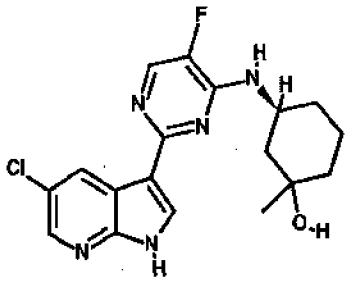
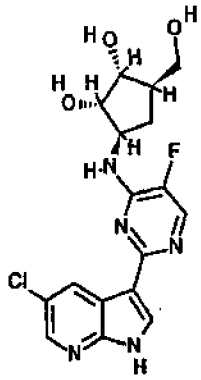
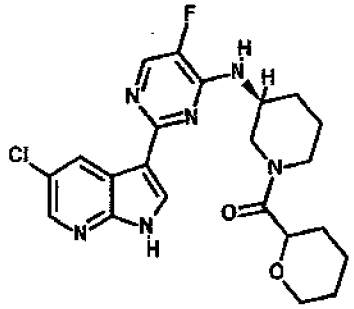
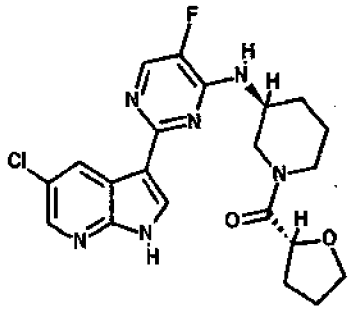
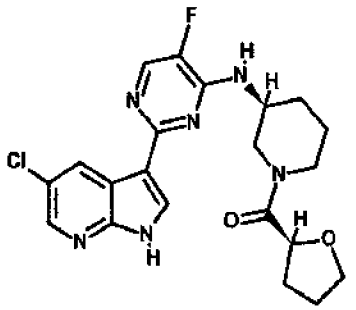
Фиг. 3

625	626	627
		
628	629	630
		
631	632	633
		
634	635	636
		

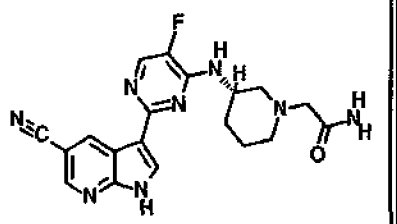
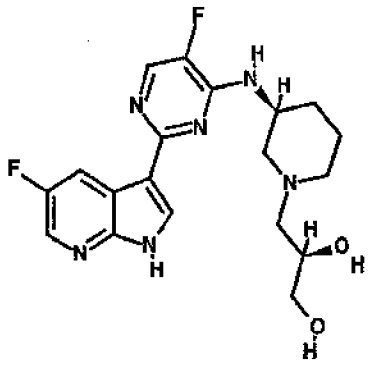
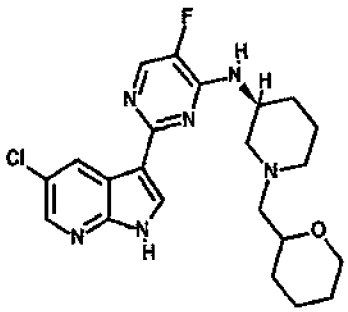
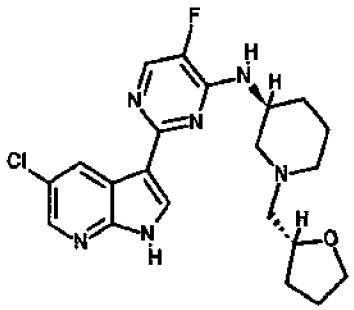
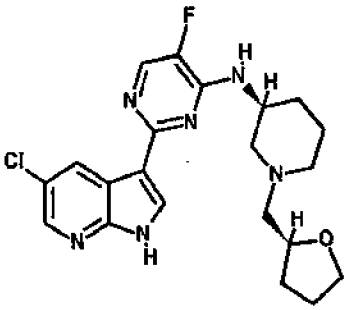
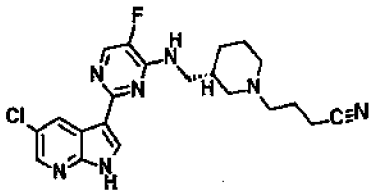
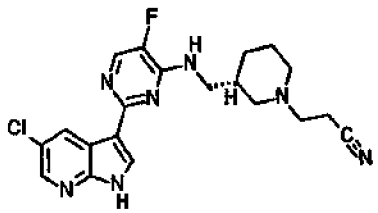
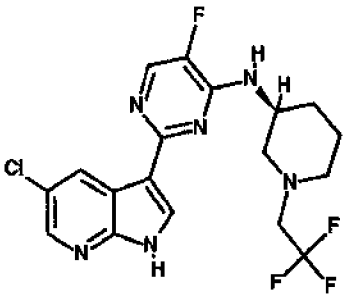
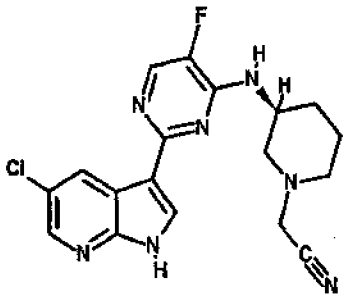
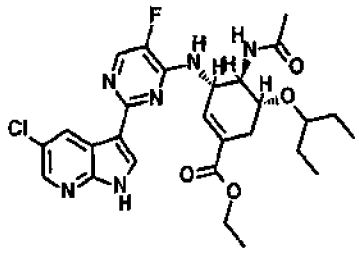
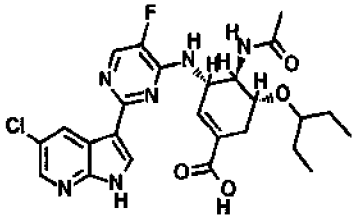
Фиг. 3

637	638	639
		
640	641	642
		
643	644	645
		
646	647	648
		

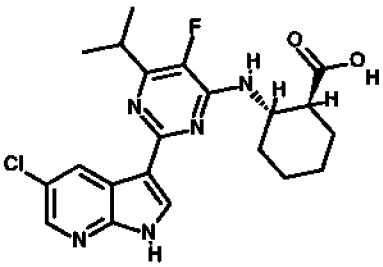
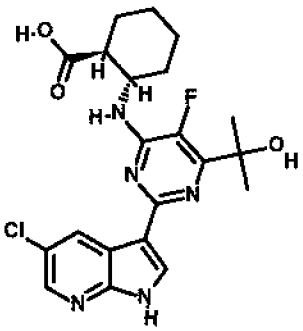
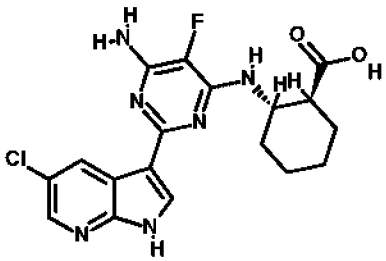
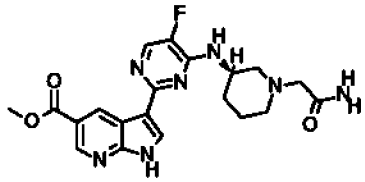
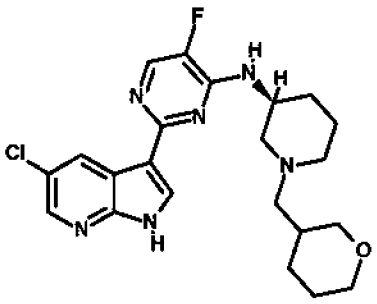
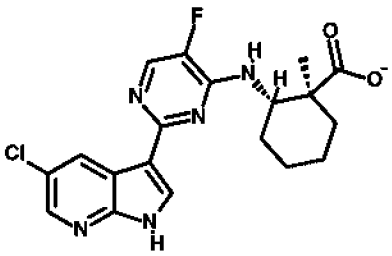
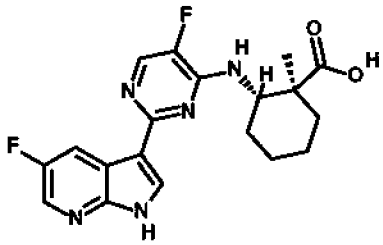
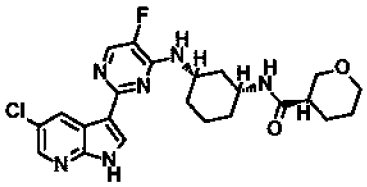
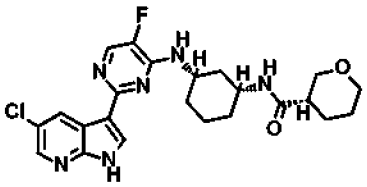
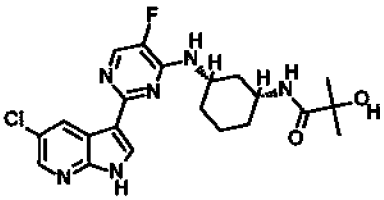
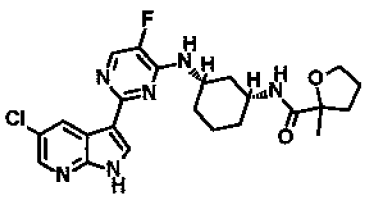
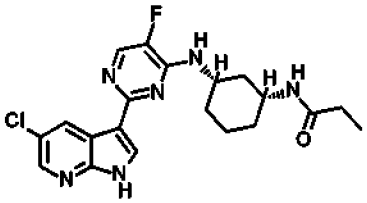
Фиг. 3

649	650	651
		
652	653	654
		
655	656	657
		
658	659	660
		

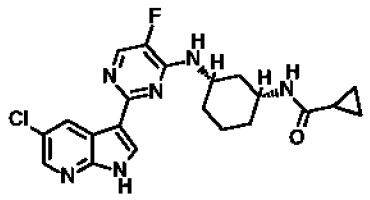
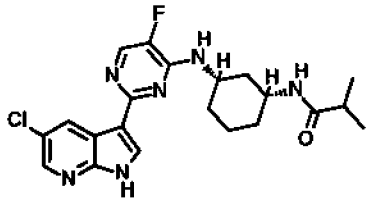
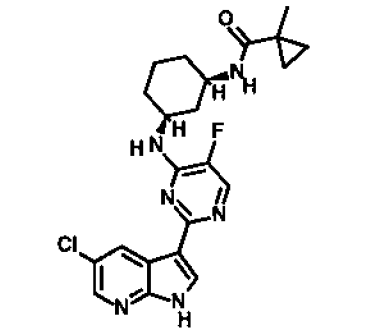
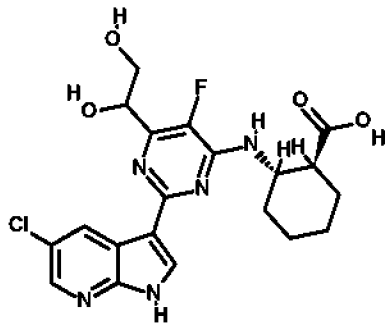
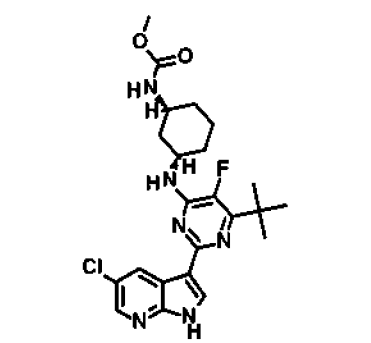
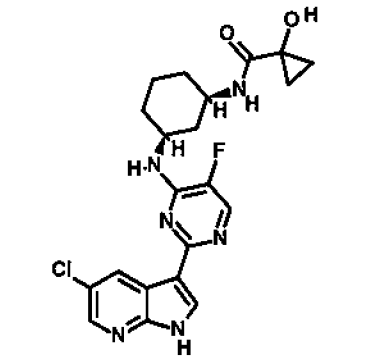
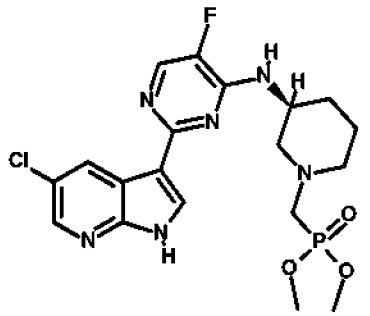
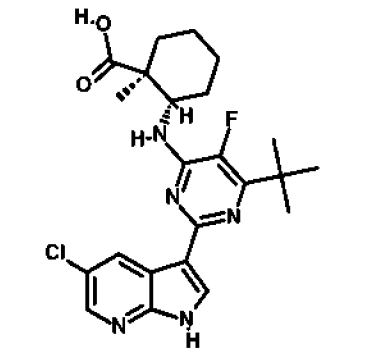
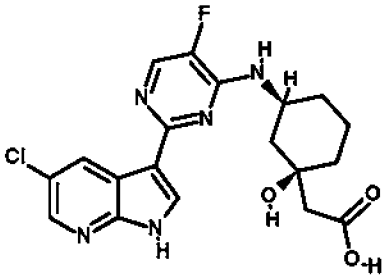
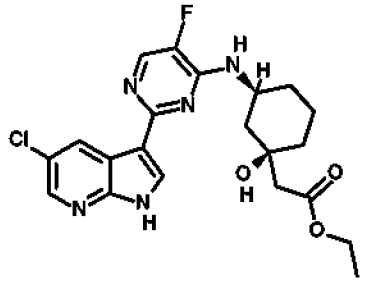
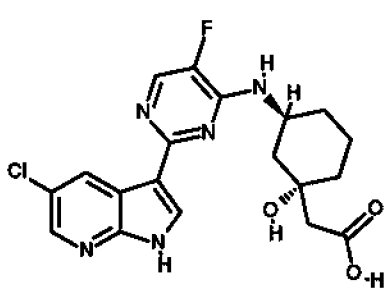
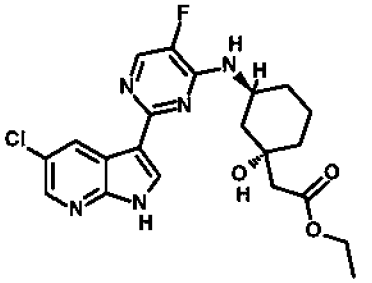
Фиг. 3

661	662	663
		
664	665	666
		
667	668	669
		
670	671	
		

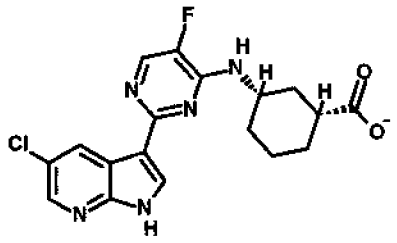
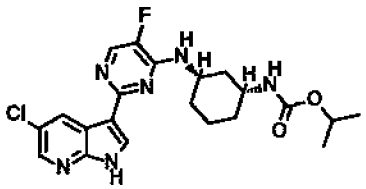
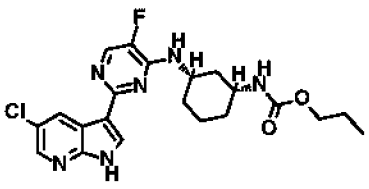
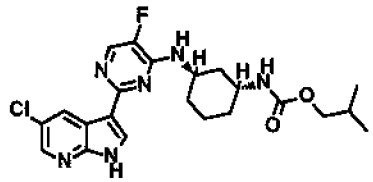
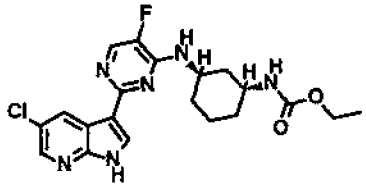
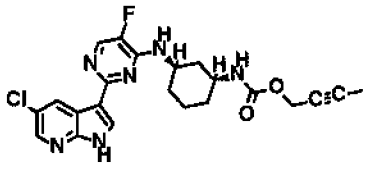
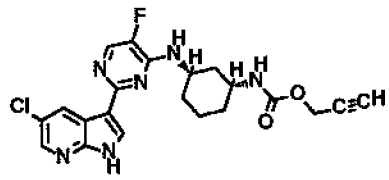
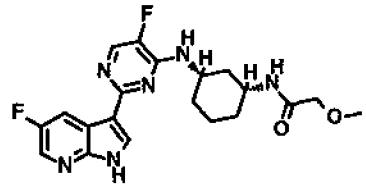
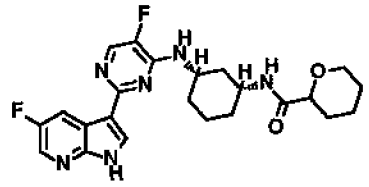
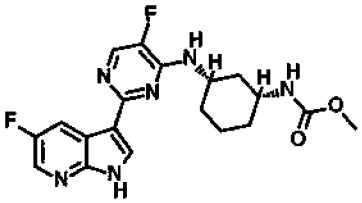
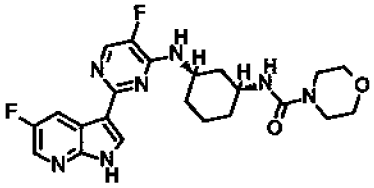
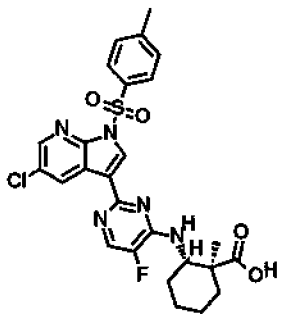
Фиг. 3

672	673	674
		
675	676	677
		
678	679	680
		
681	682	683
		

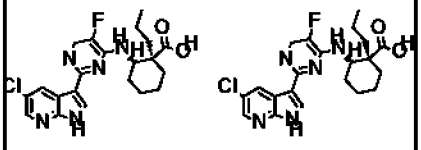
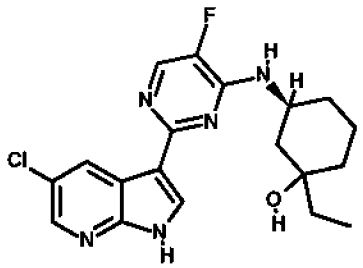
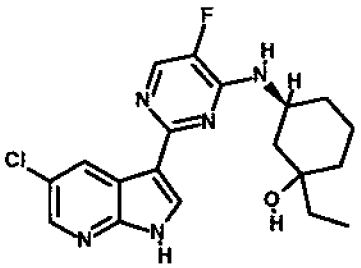
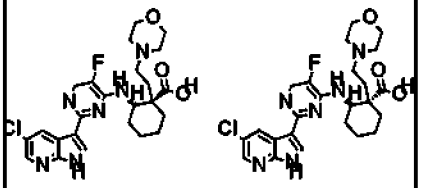
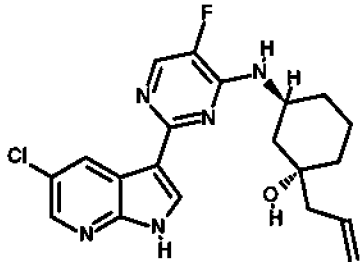
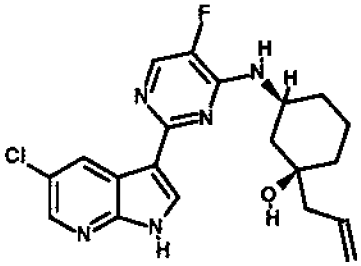
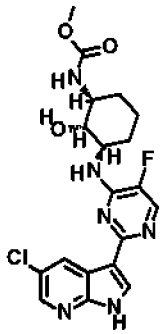
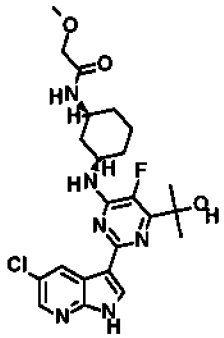
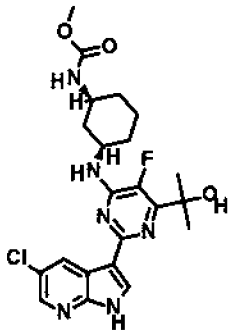
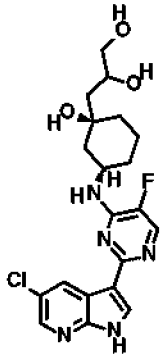
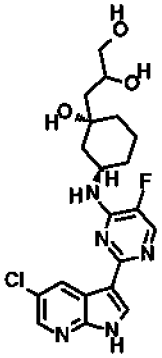
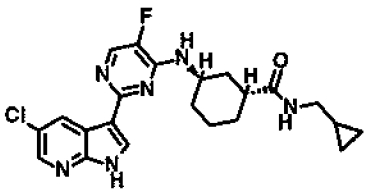
Фиг. 4

684	685	686
		
687	688	689
		
690	691	692
		
693	694	695
		

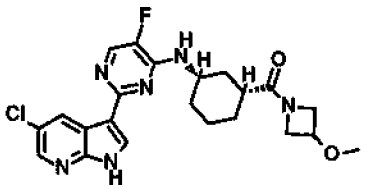
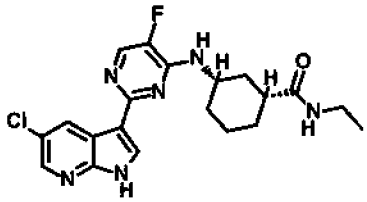
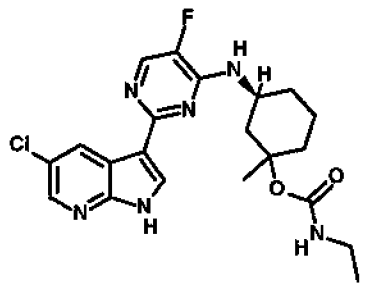
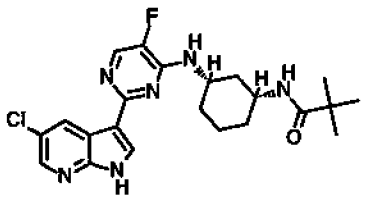
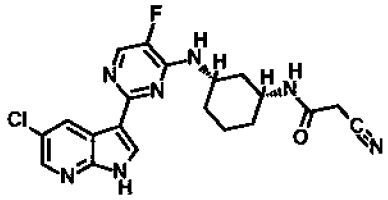
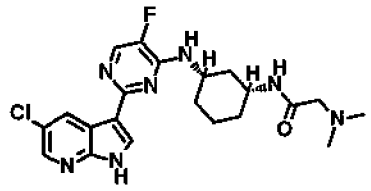
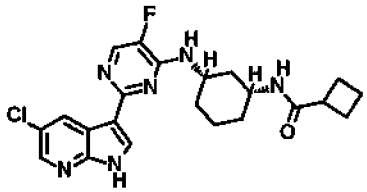
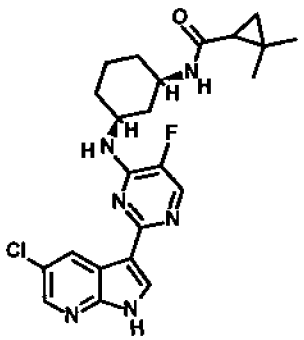
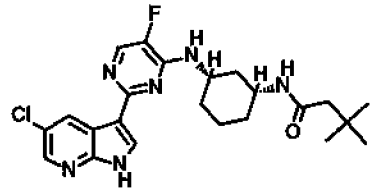
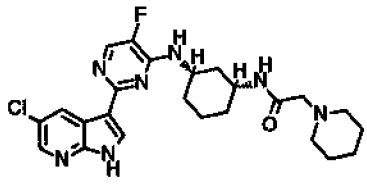
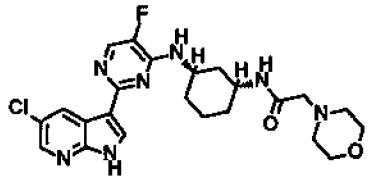
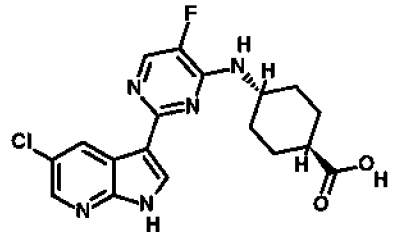
Фиг. 4

696	697	698
		
699	**700**	**701**
		
702	**703**	**704**
		
705	**706**	**707**
		

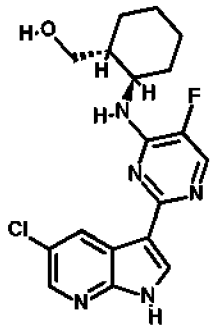
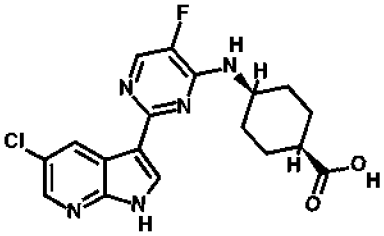
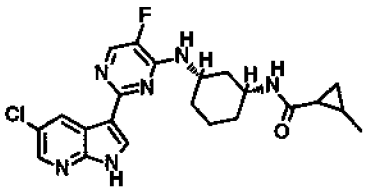
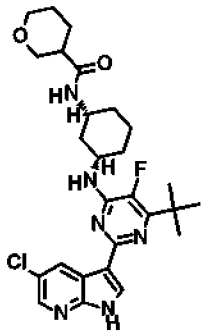
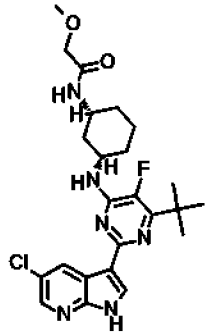
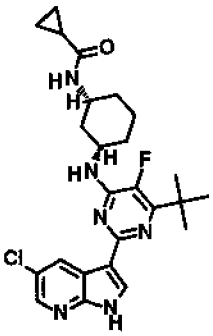
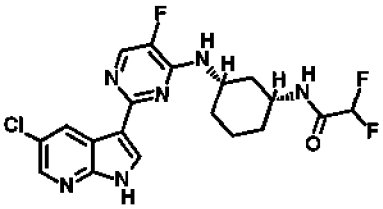
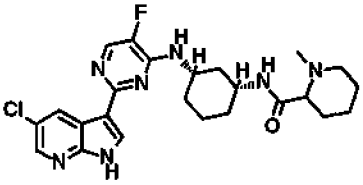
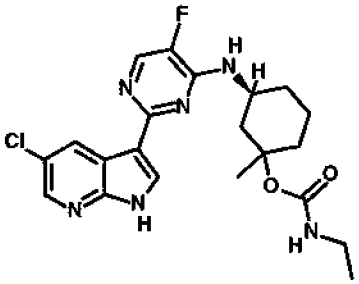
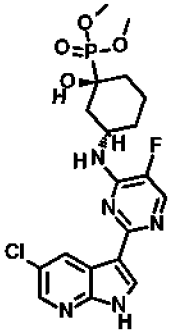
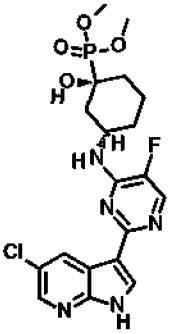
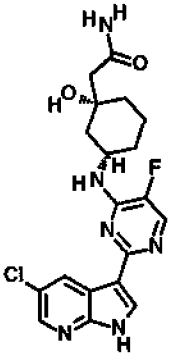
Фиг. 4

708	709	710
		
711	712	713
		
714	715	716
		
717	718	719
		

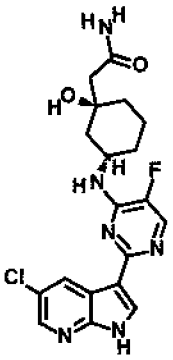
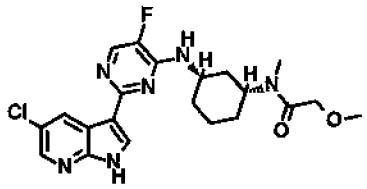
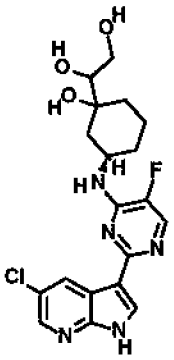
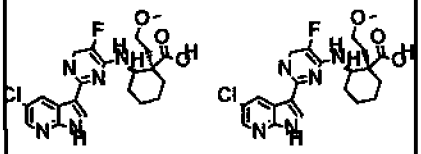
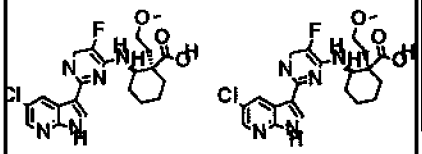
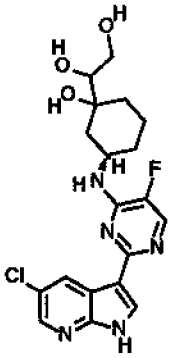
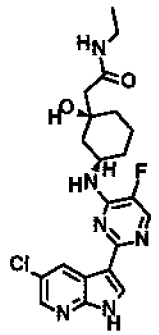
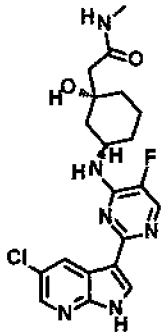
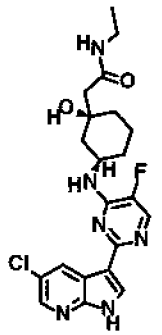
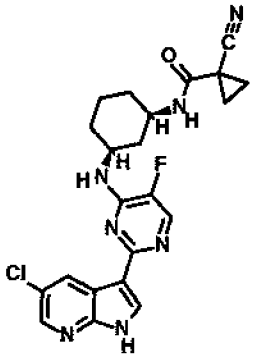
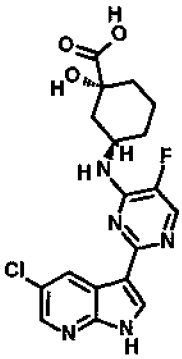
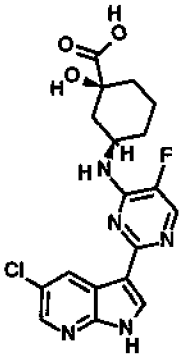
Фиг. 4

720	721	722
		
723	724	725
		
726	727	728
		
729	730	731
		

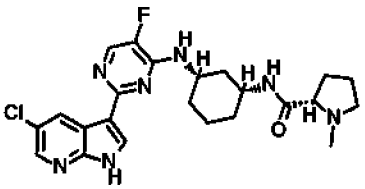
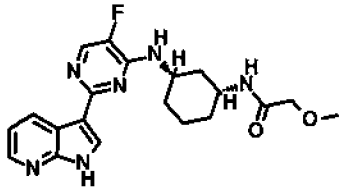
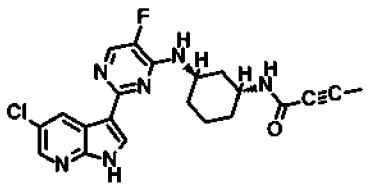
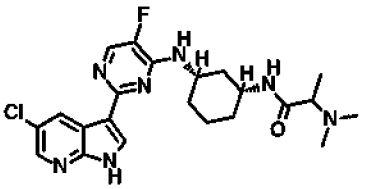
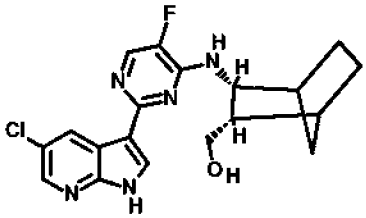
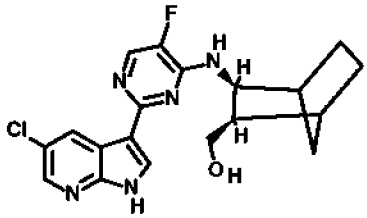
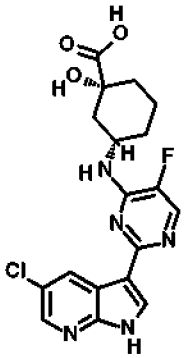
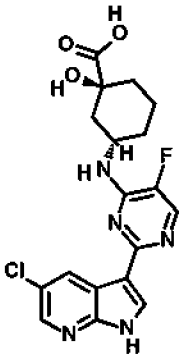
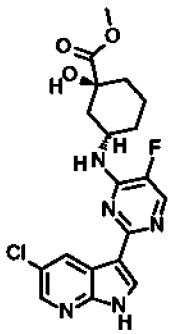
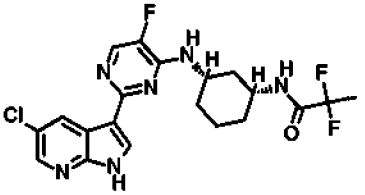
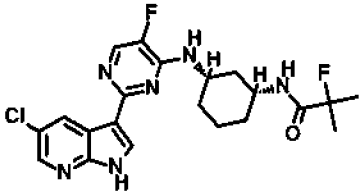
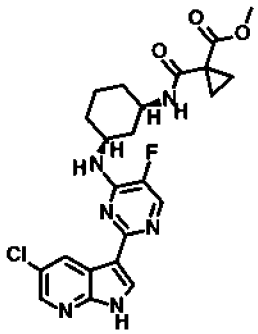
Фиг. 4

732	733	734
		
735	736	737
		
738	739	740
		
741	742	743
		

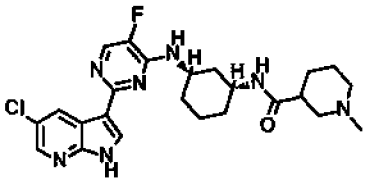
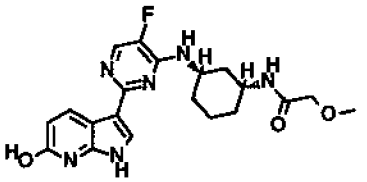
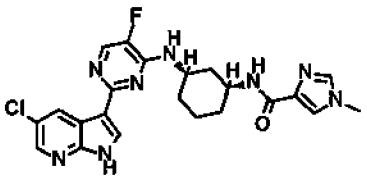
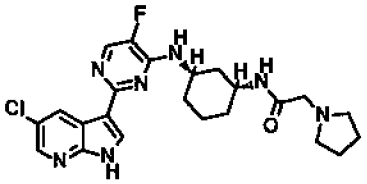
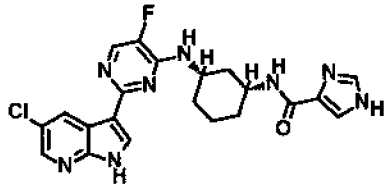
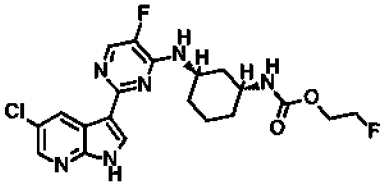
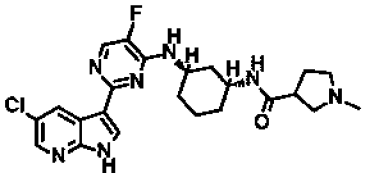
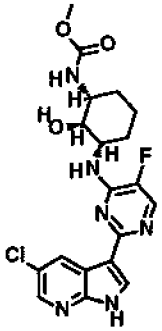
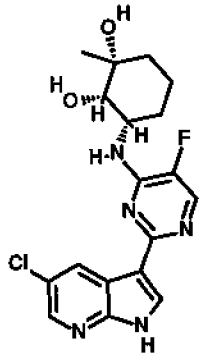
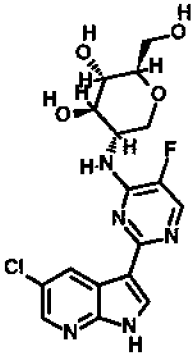
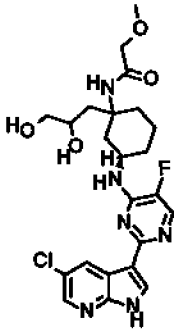
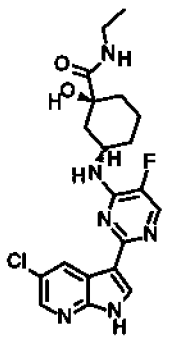
Фиг. 4

744	745	746
		
747	748	749
		
750	751	752
		
753	754	755
		

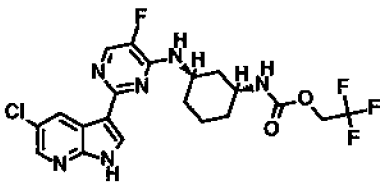
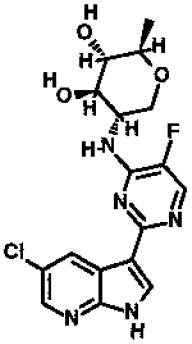
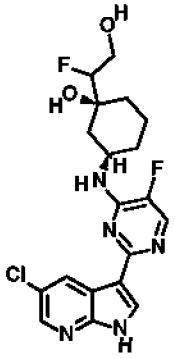
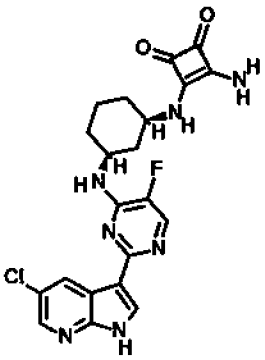
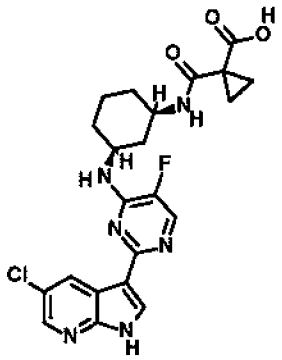
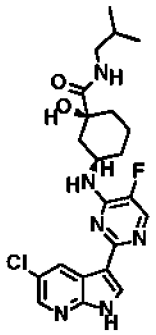
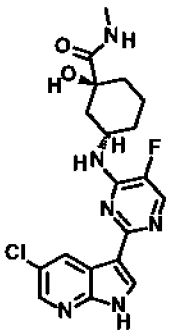
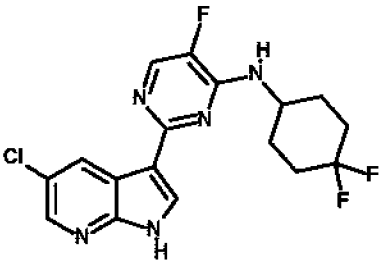
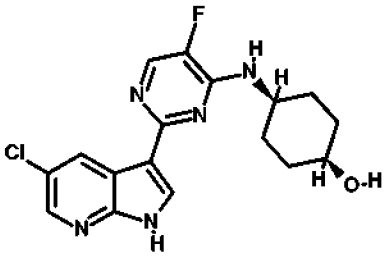
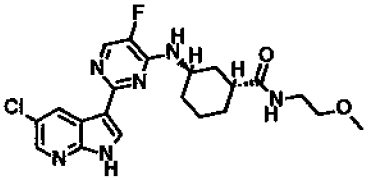
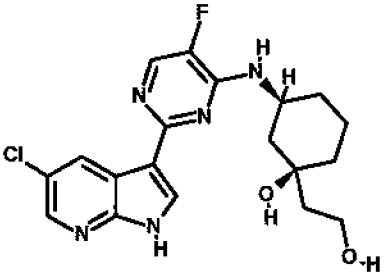
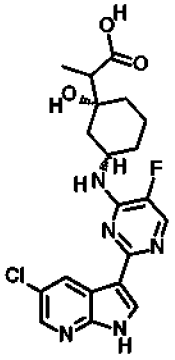
Фиг. 4

756	757	758
		
759	760	761
		
762	763	764
		
765	766	767
		

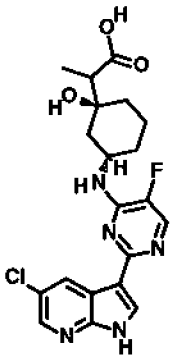
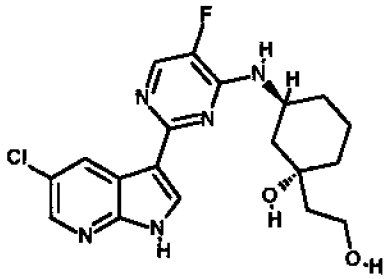
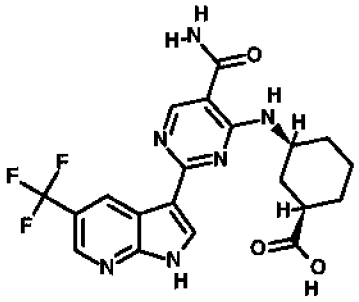
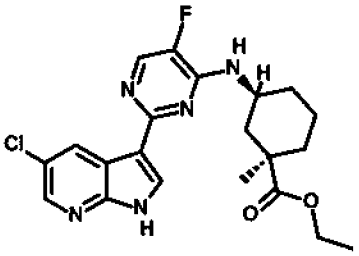
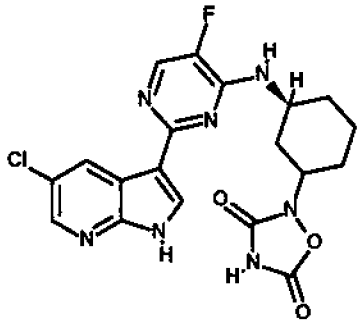
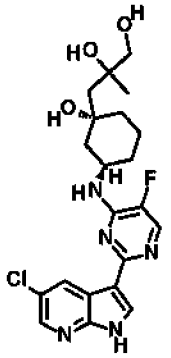
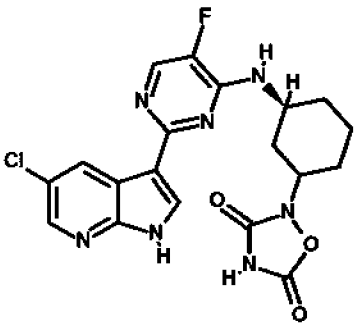
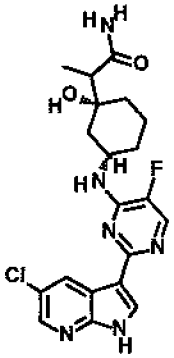
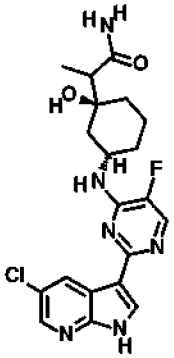
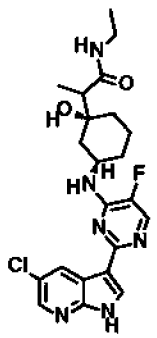
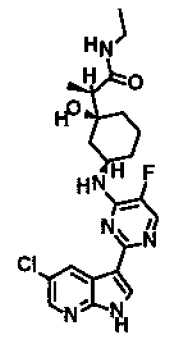
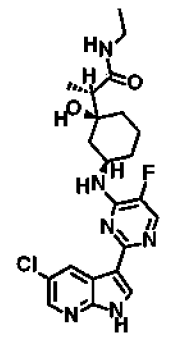
Фиг. 4

768	769	770
		
771	772	773
		
774	775	776
		
777	778	779
		

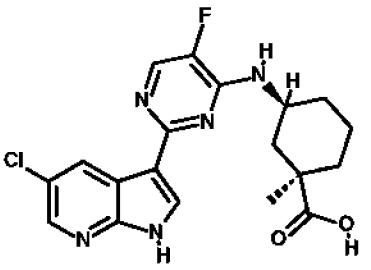
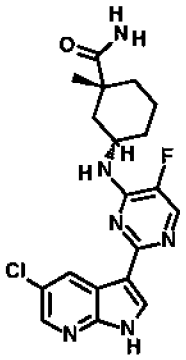
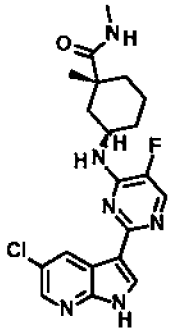
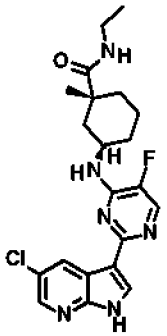
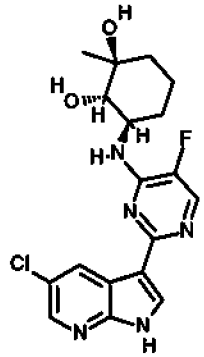
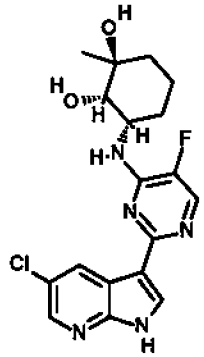
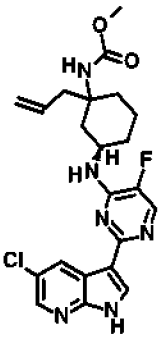
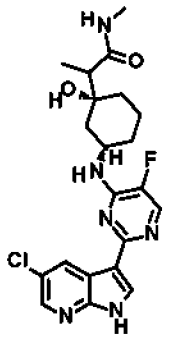
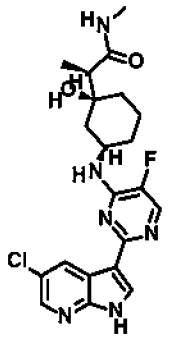
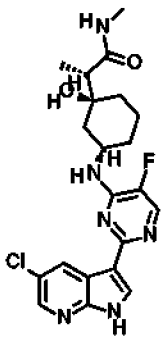
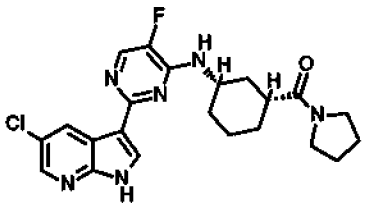
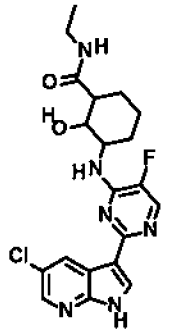
Фиг. 4

780	781	782
		
783	784	785
		
786	787	788
		
789	790	791
		

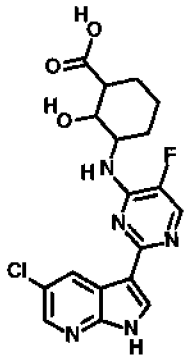
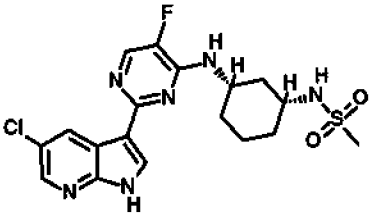
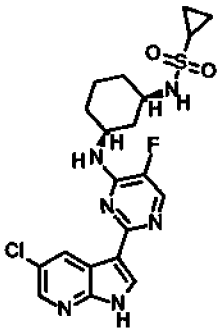
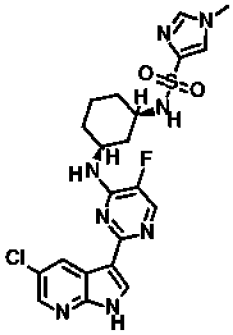
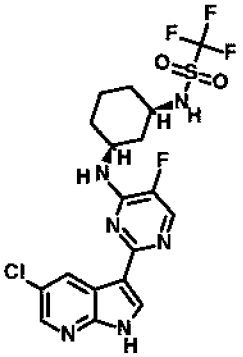
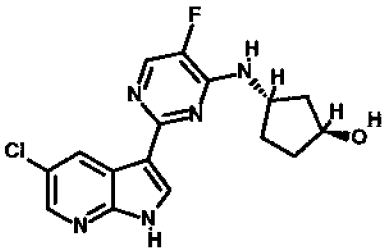
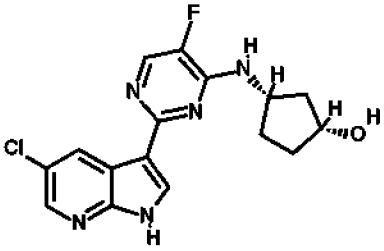
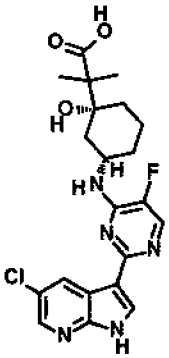
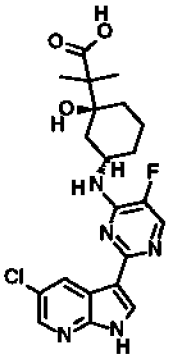
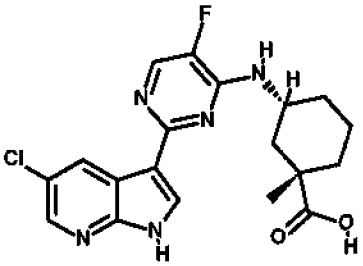
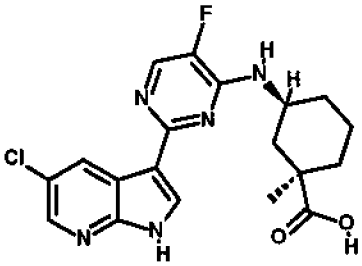
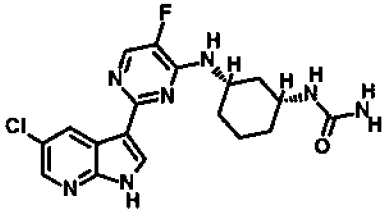
Фиг. 4

792	793	794
		
795	796	797
		
798	799	800
		
801	802	803
		

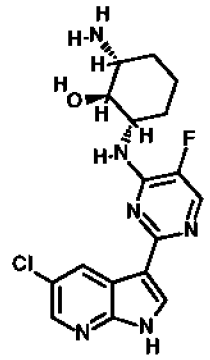
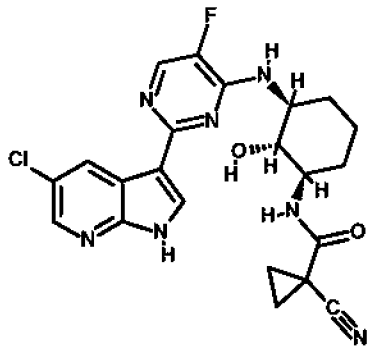
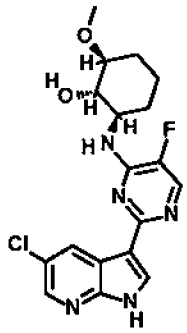
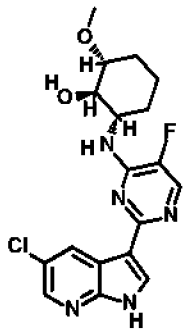
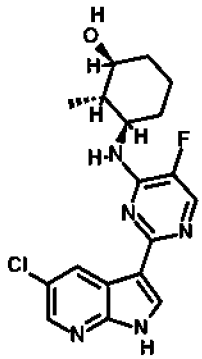
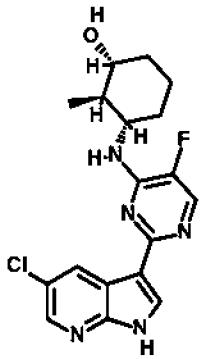
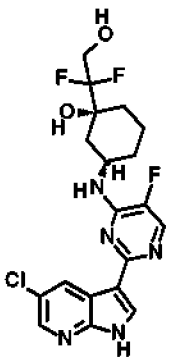
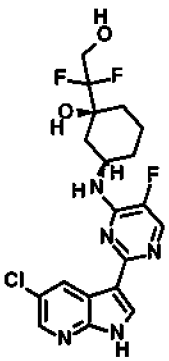
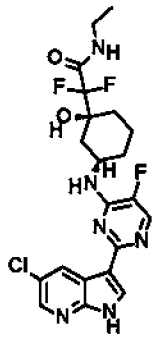
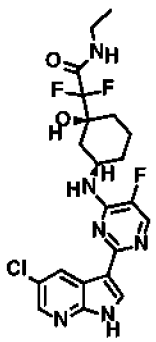
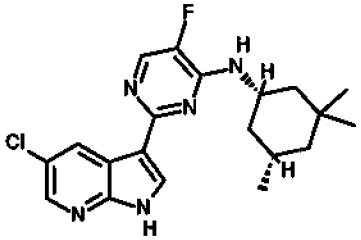
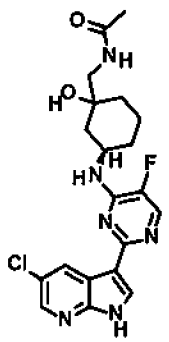
Фиг. 4

804	805	806
		
807	808	809
		
810	811	812
		
813	814	815
		

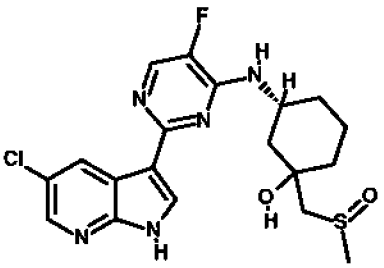
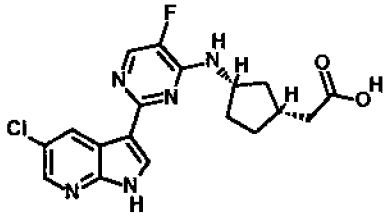
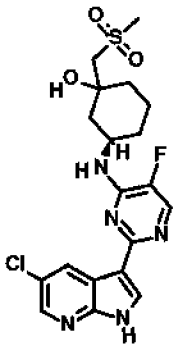
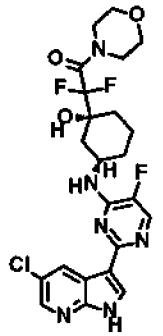
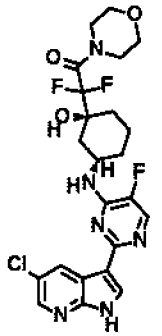
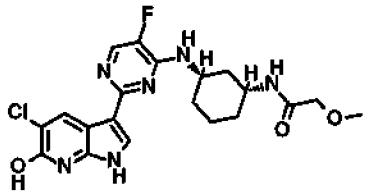
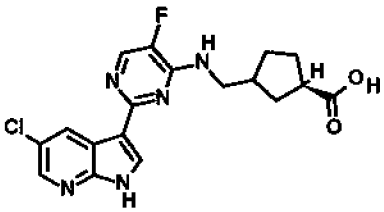
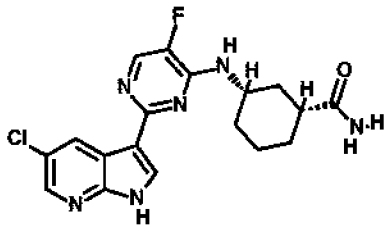
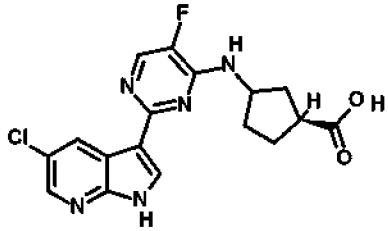
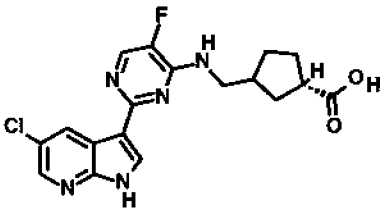
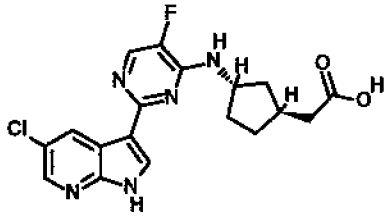
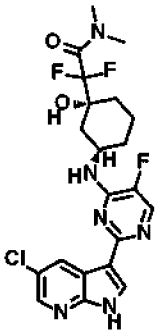
Фиг. 4

816	817	818
		
819	820	821
		
822	823	824
		
825	826	827
		

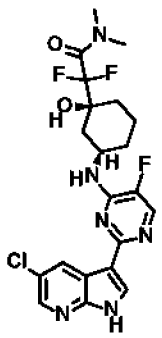
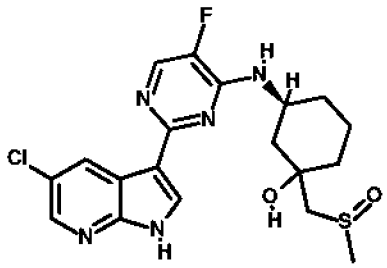
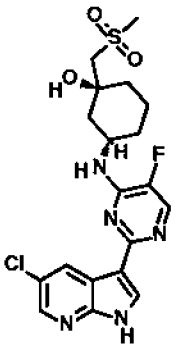
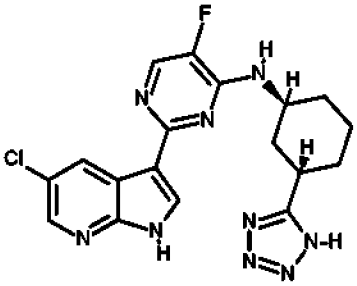
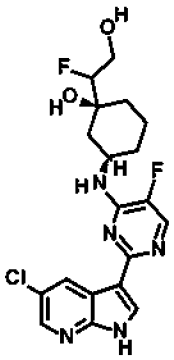
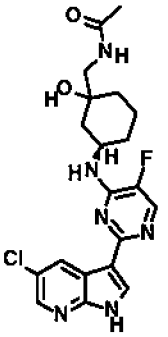
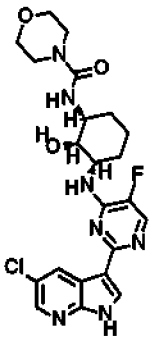
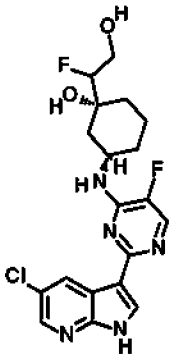
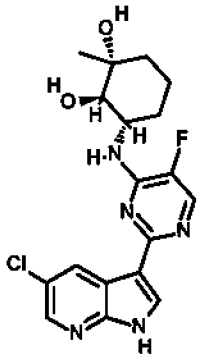
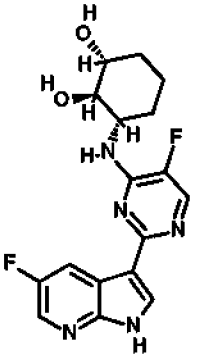
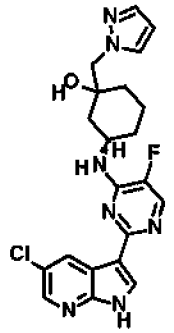
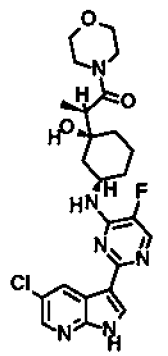
Фиг. 4

828	829	830
		
831	832	833
		
834	835	836
		
837	838	839
		

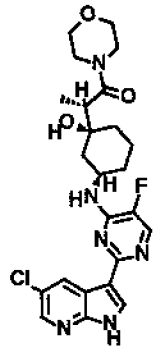
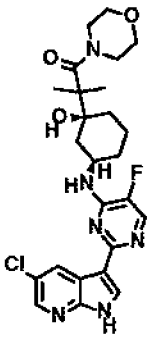
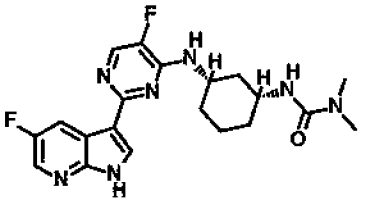
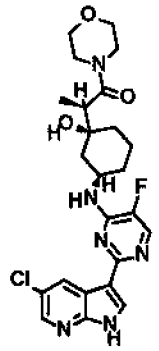
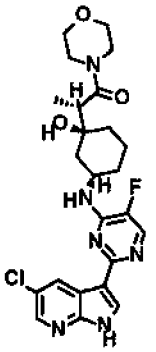
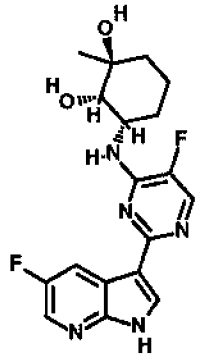
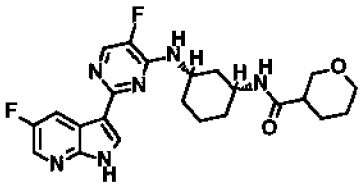
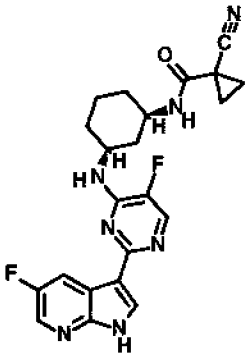
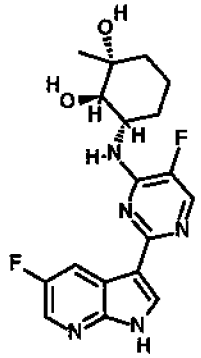
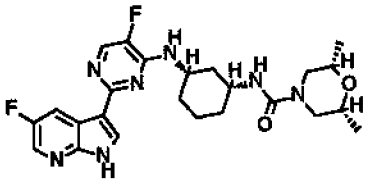
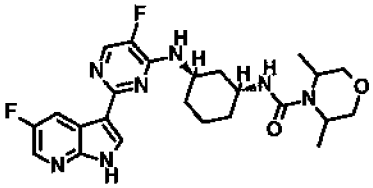
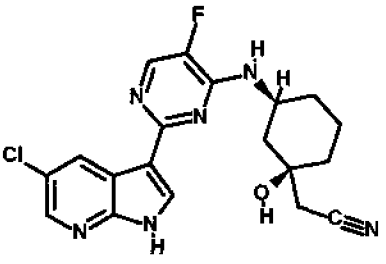
Фиг. 4

840	841	842
		
843	844	845
		
846	847	848
		
849	850	851
		

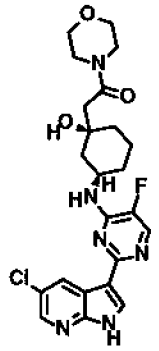
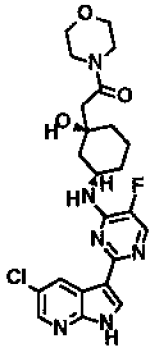
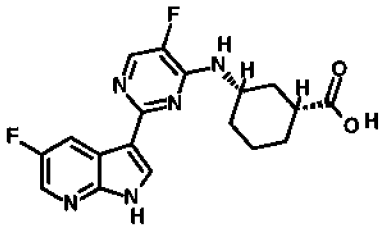
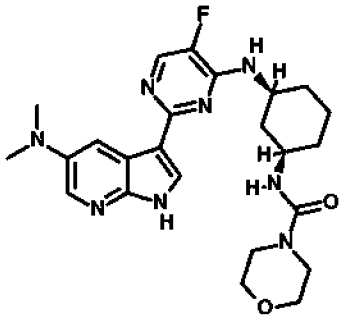
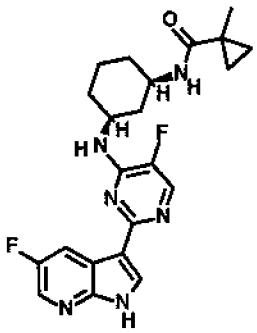
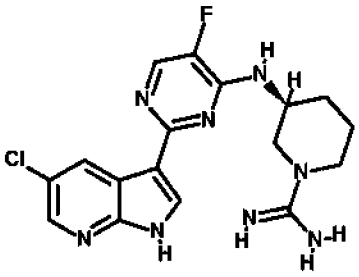
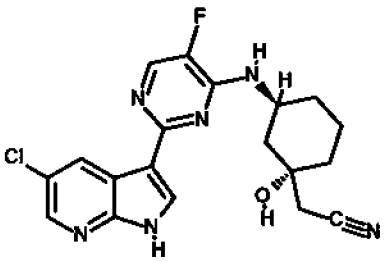
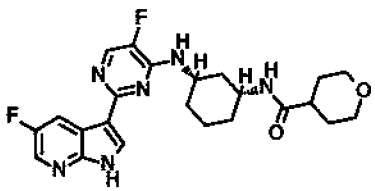
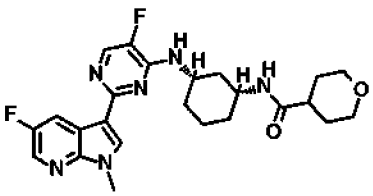
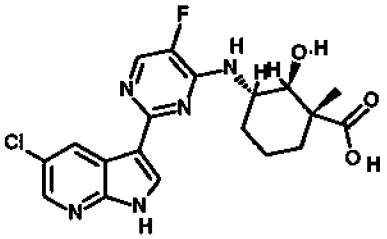
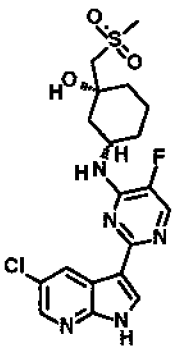
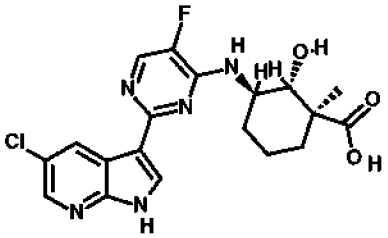
Фиг. 4

852	853	854
		
855	856	857
		
858	859	860
		
861	862	863
		

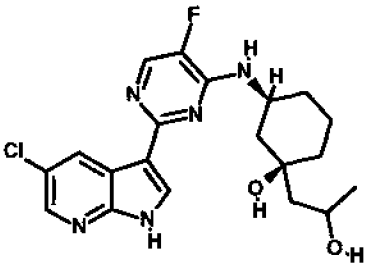
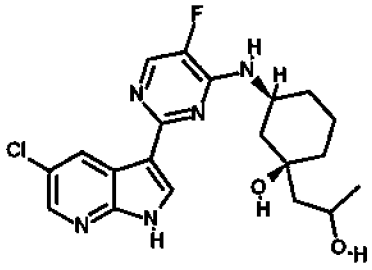
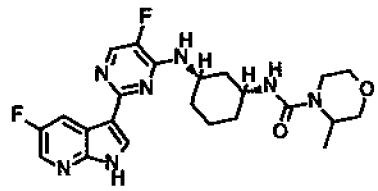
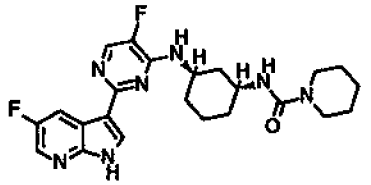
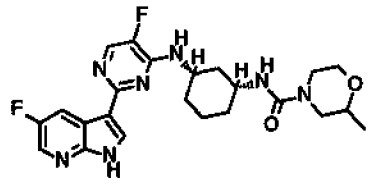
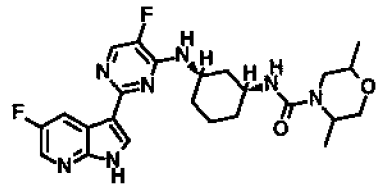
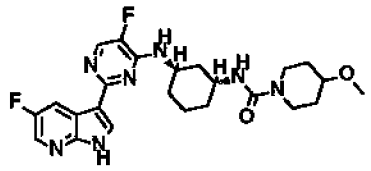
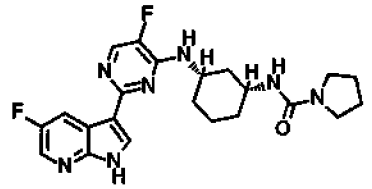
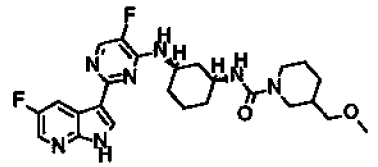
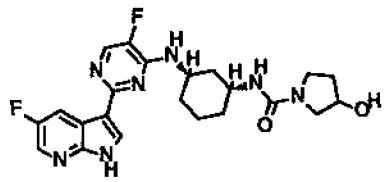
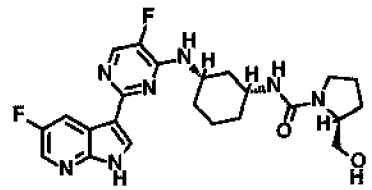
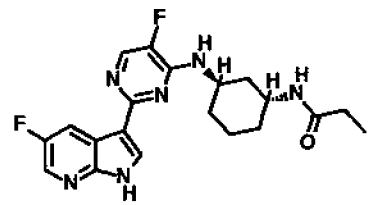
Фиг. 4

864	865	866
		
867	868	869
		
870	871	872
		
873	874	875
		

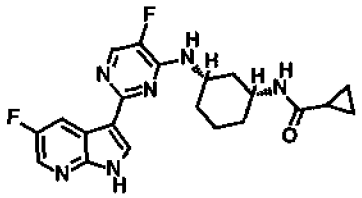
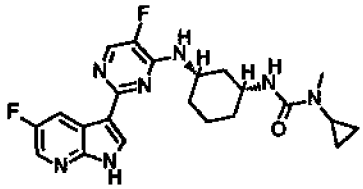
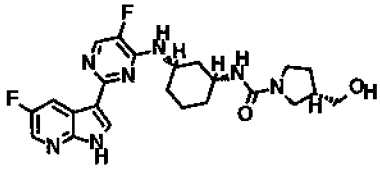
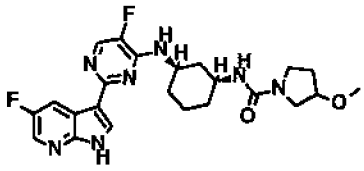
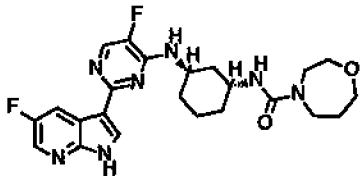
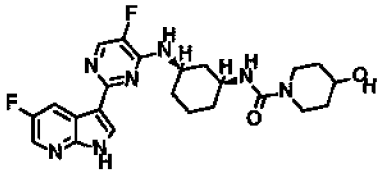
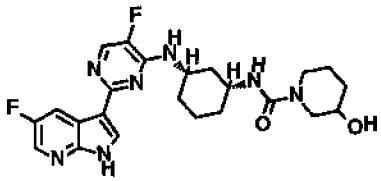
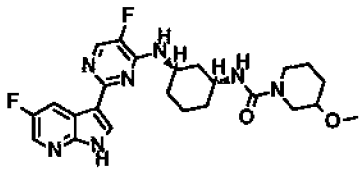
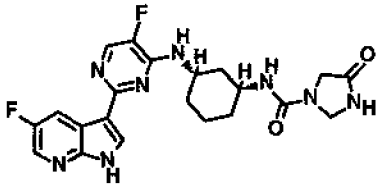
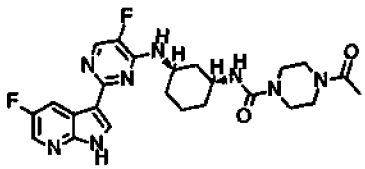
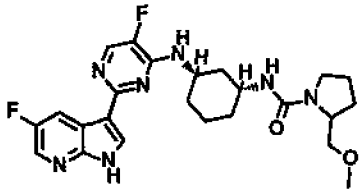
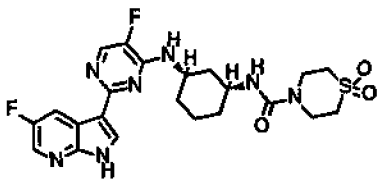
Фиг. 4

876	877	878
		
879	880	881
		
882	883	884
		
885	886	887
		

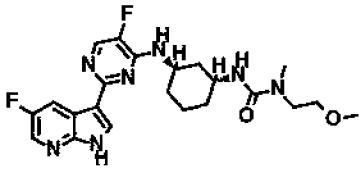
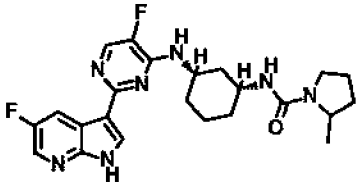
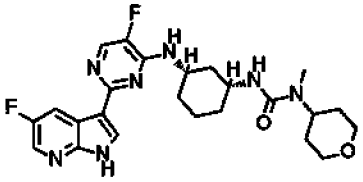
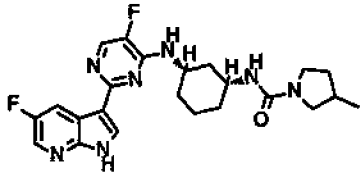
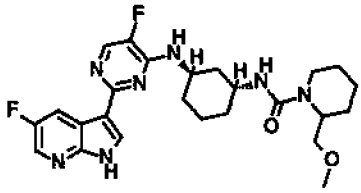
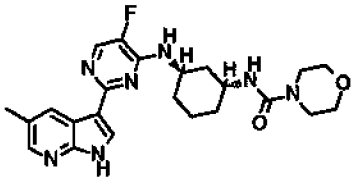
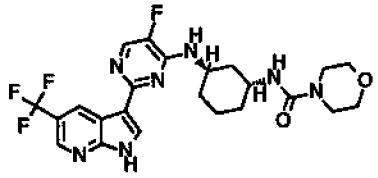
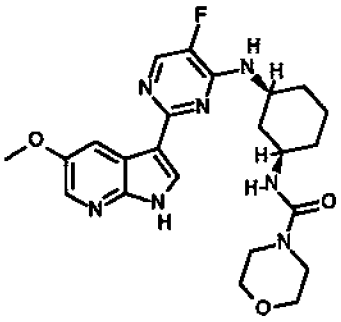
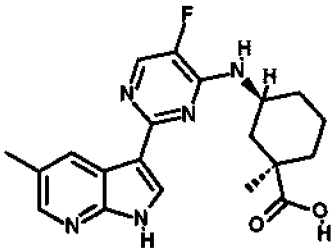
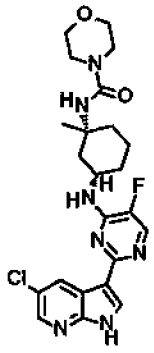
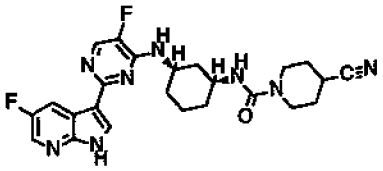
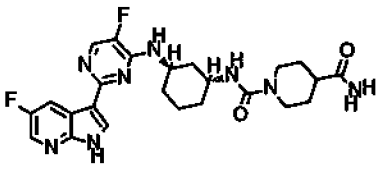
Фиг. 4

888	889	890
		
891	892	893
		
894	895	896
		
897	898	899
		

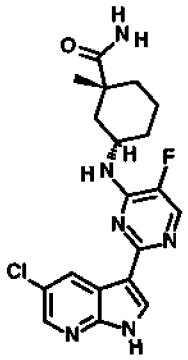
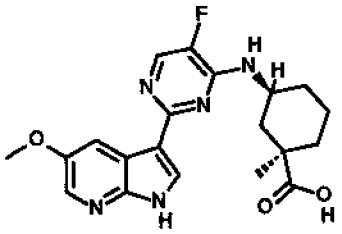
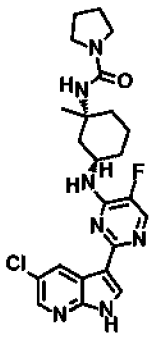
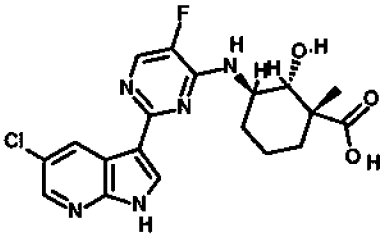
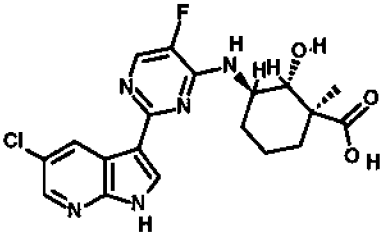
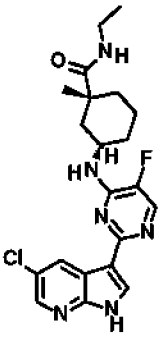
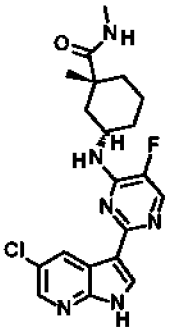
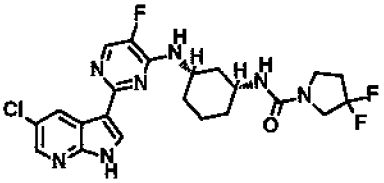
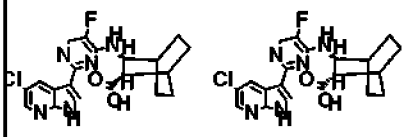
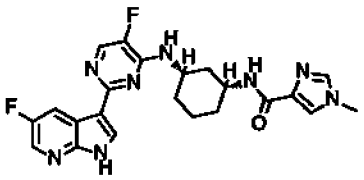
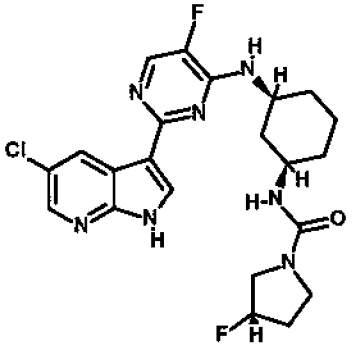
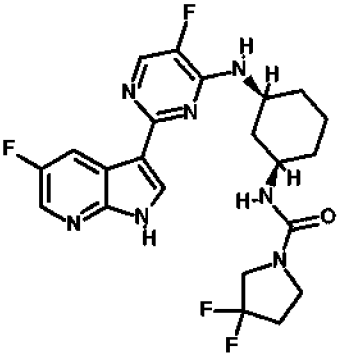
Фиг. 4

900	901	902
		
903	904	905
		
906	907	908
		
909	910	911
		

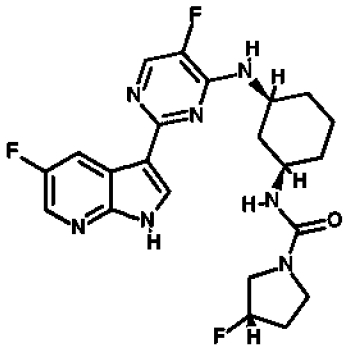
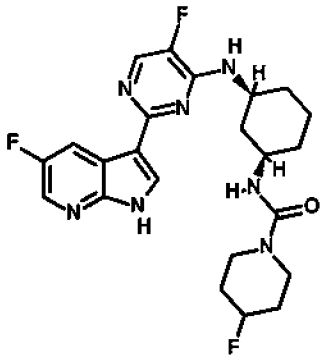
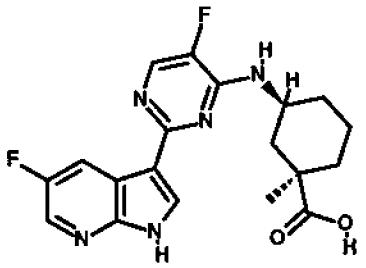
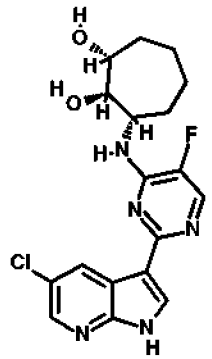
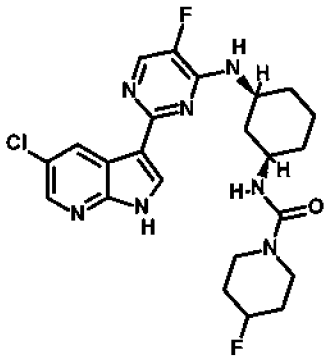
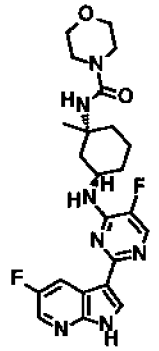
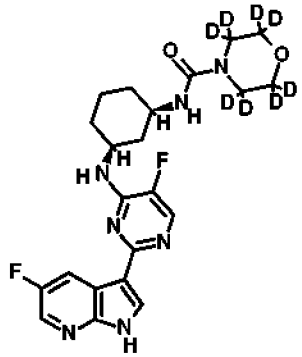
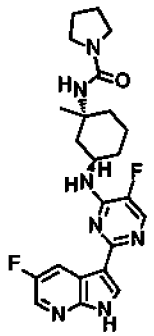
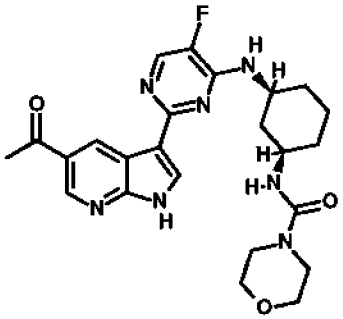
Фиг. 4

912	913	914
		
915	916	917
		
918	919	920
		
921	922	923
		

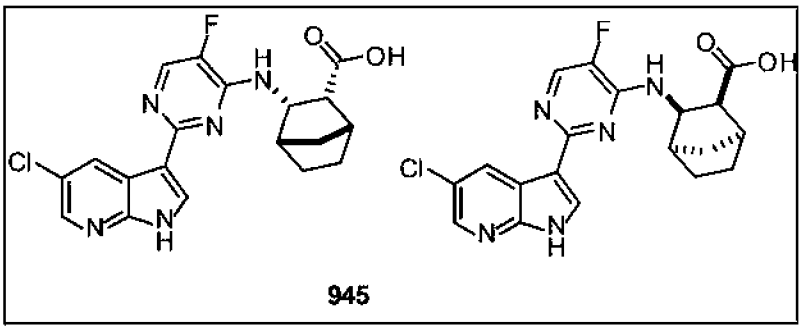
Фиг. 4

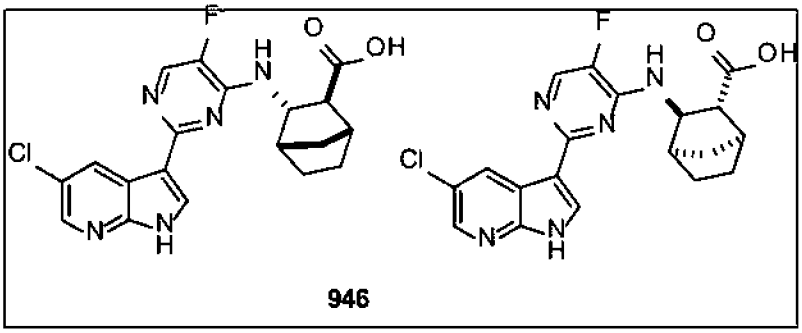
924	925	926
		
927	928	929
		
930	931	932
		
933	934	935
		

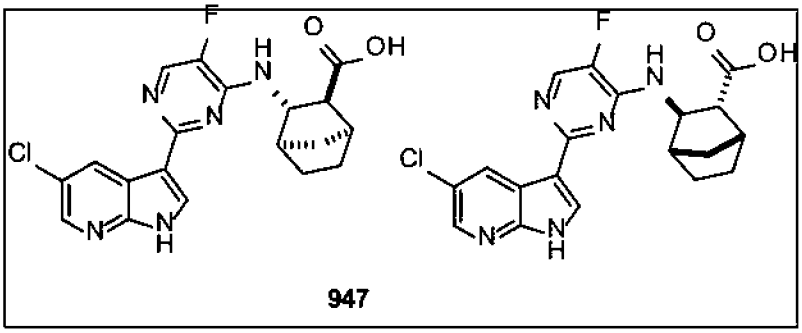
Фиг. 4

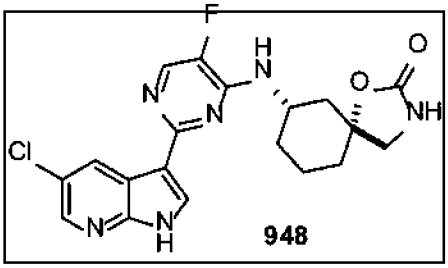
936	937	938
		
939	940	941
		
942	943	944
		

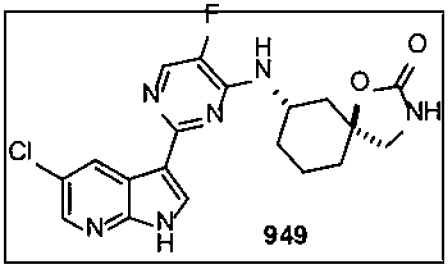
Фиг. 4

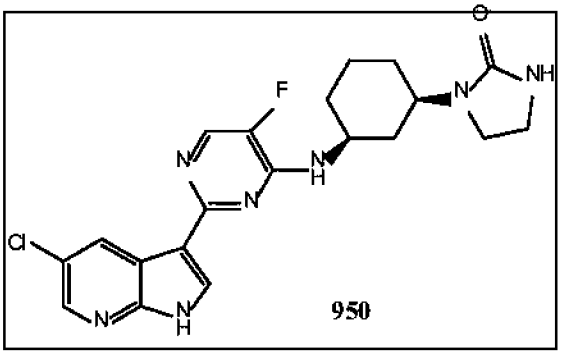


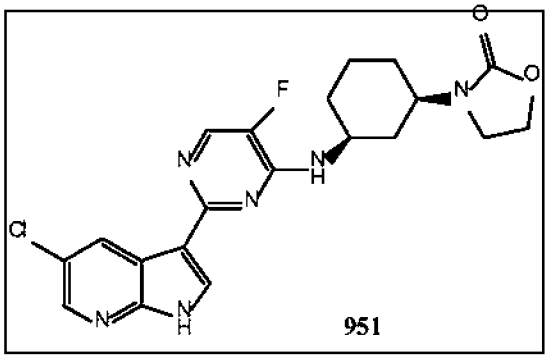




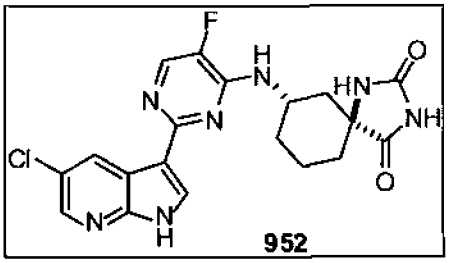


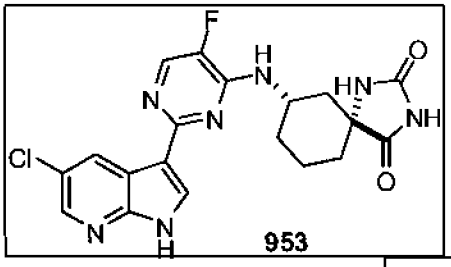


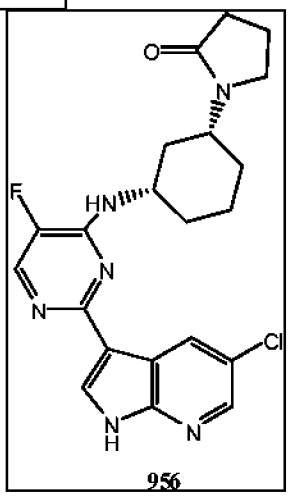


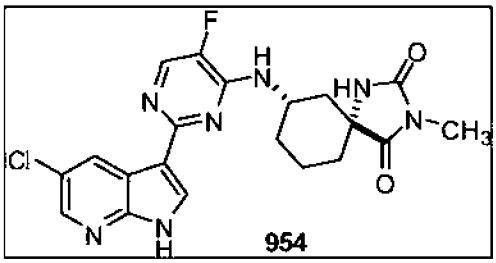


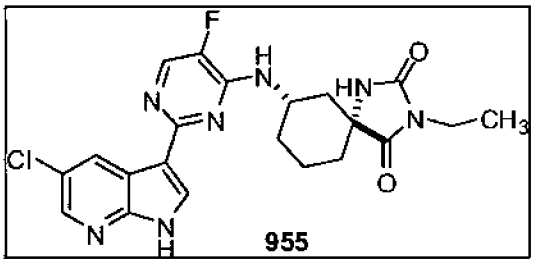
Фиг. 5

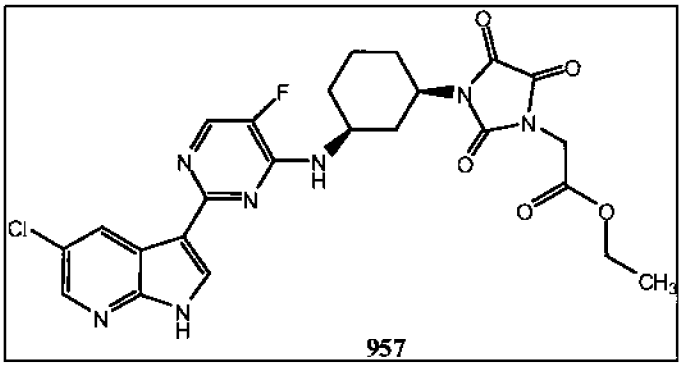


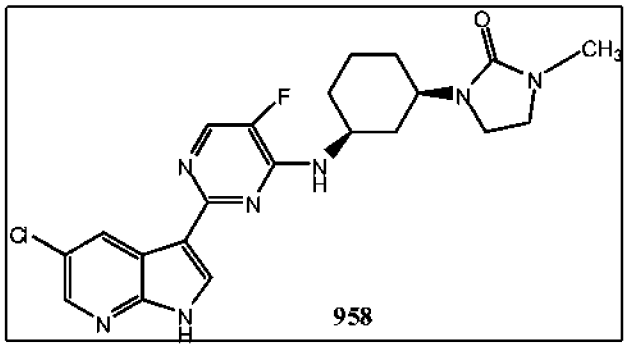


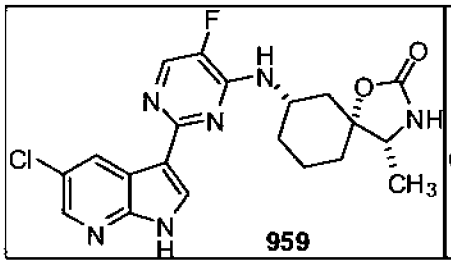


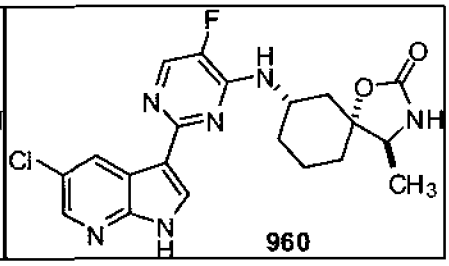


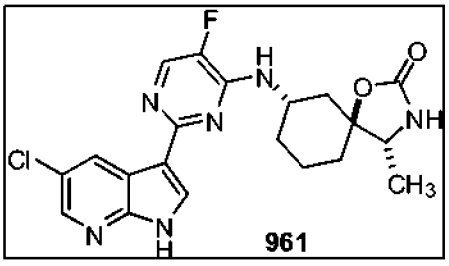




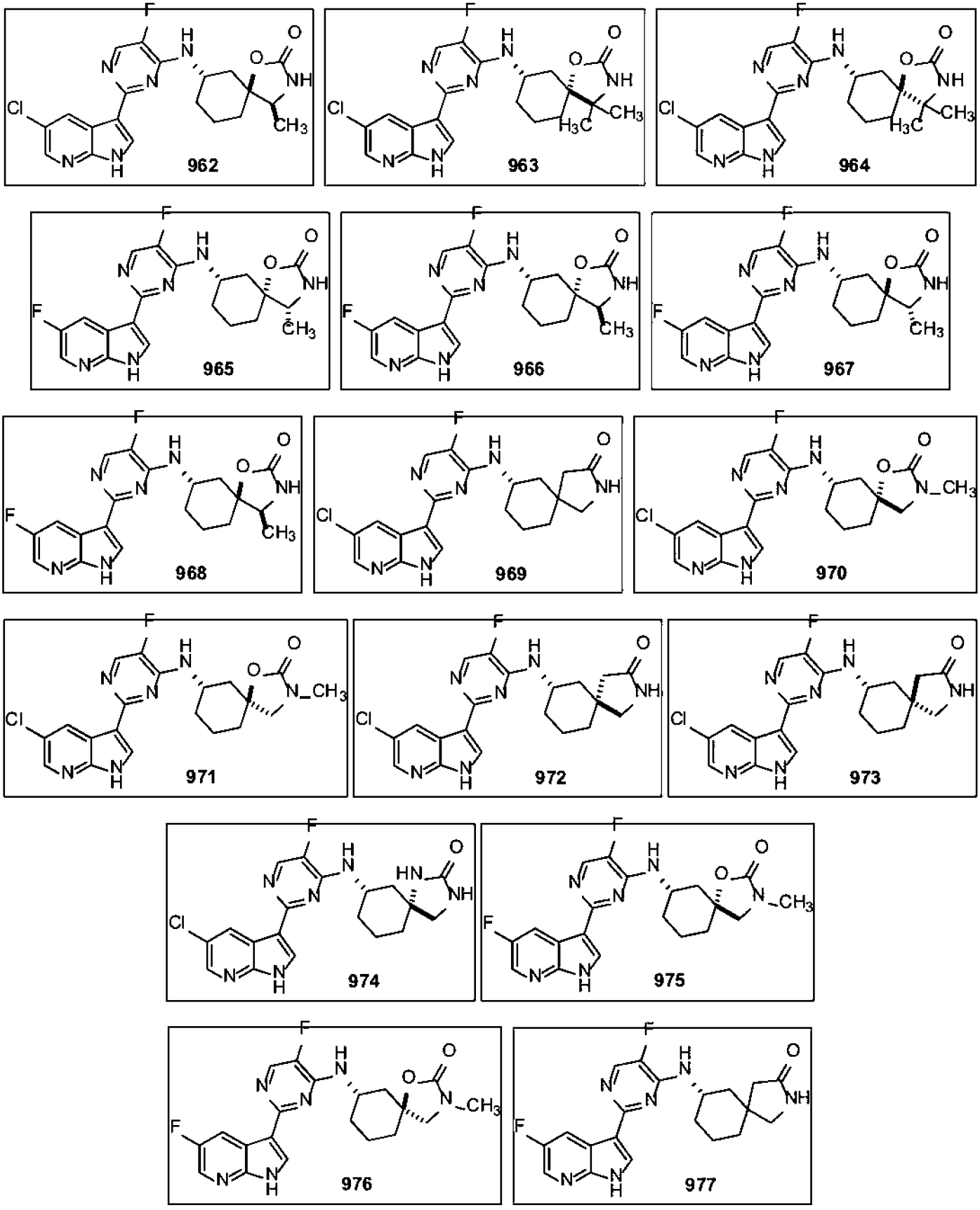




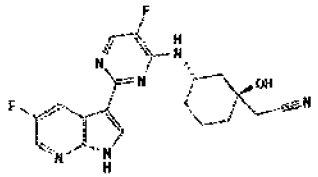
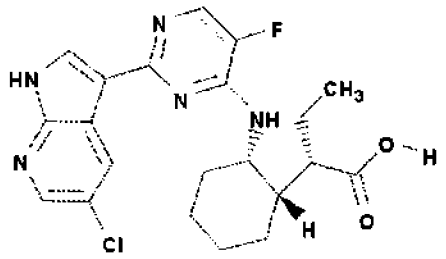
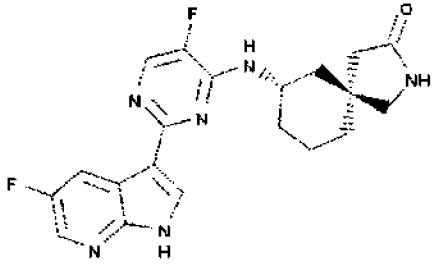
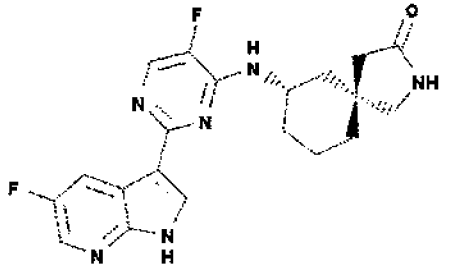
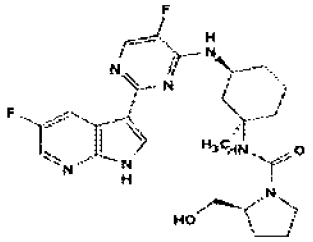
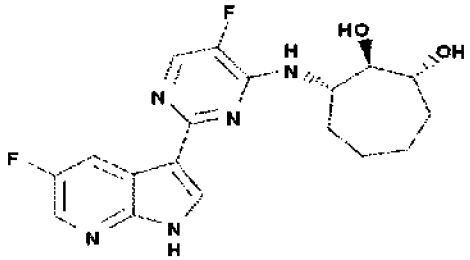
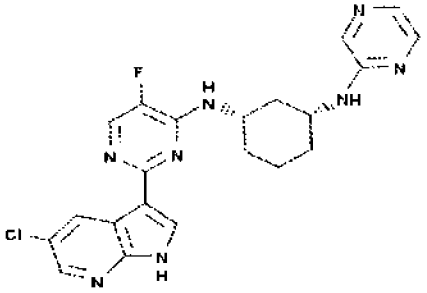
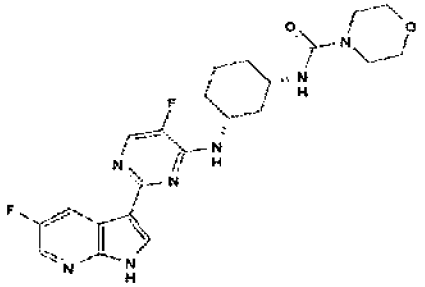
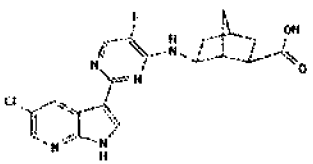
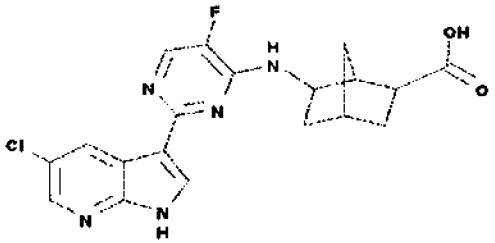
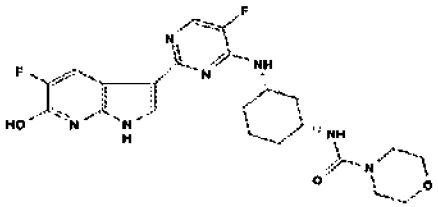
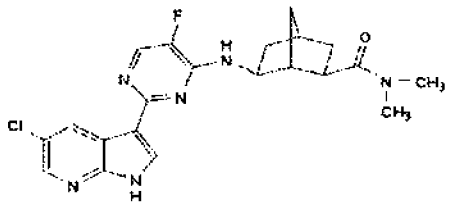




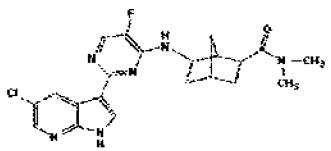
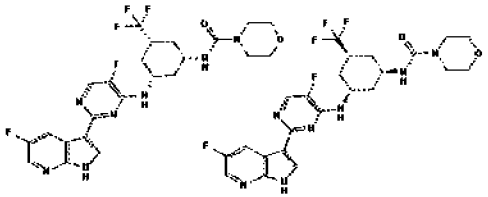
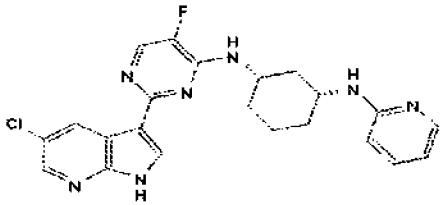
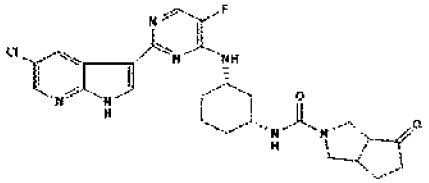
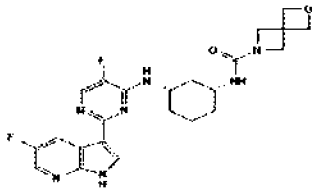
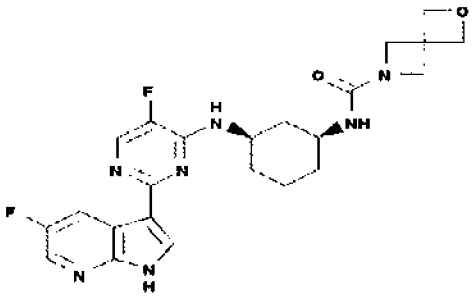
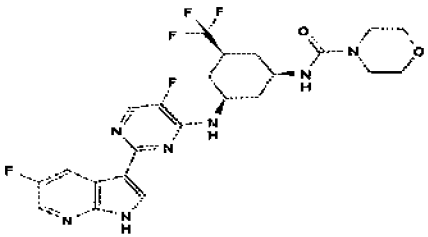
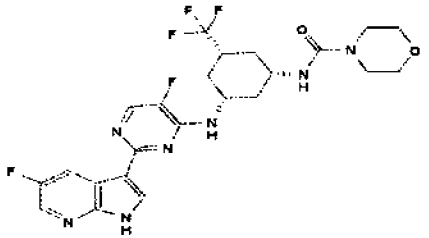
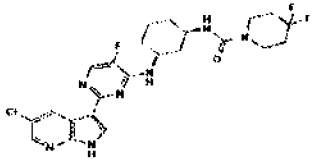
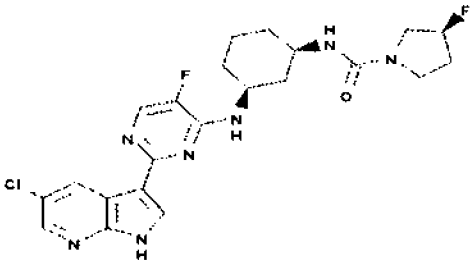
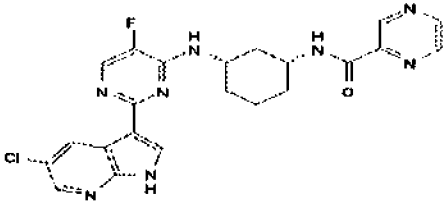
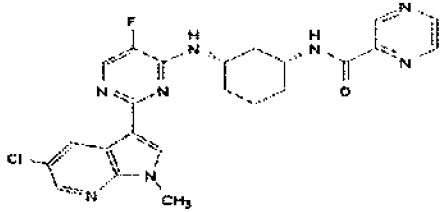
Фиг. 5



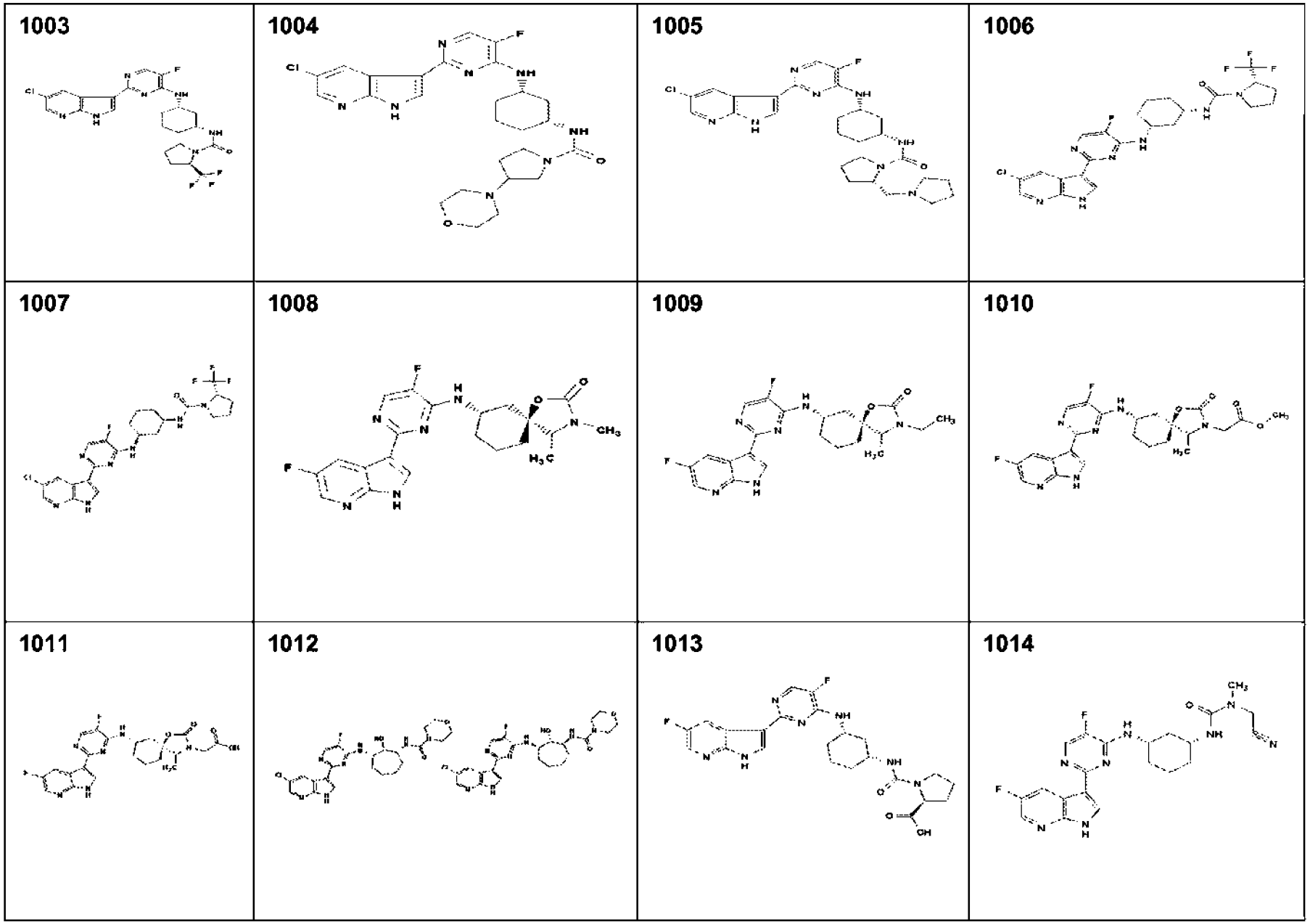
Фиг. 5

979	980	981	982
			
983	984	985	986
			
987	988	989	990
			

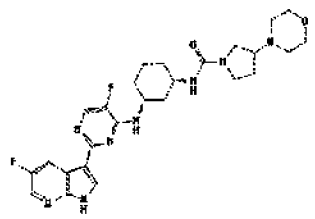
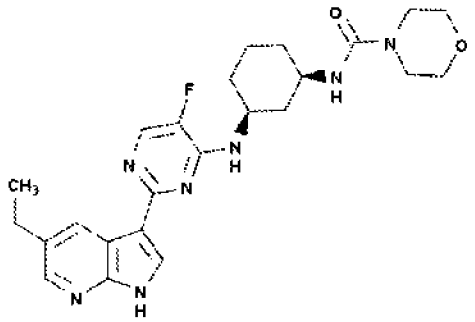
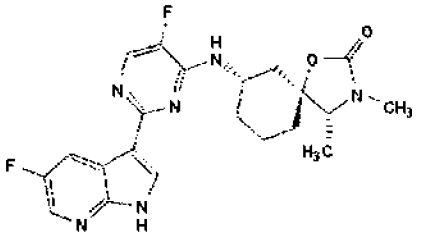
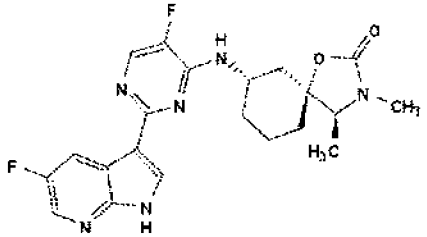
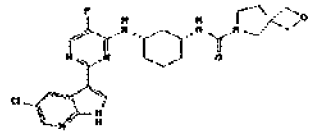
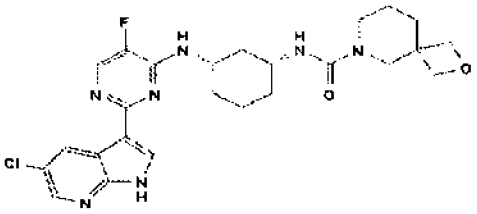
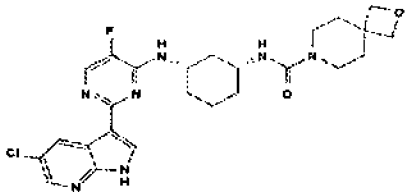
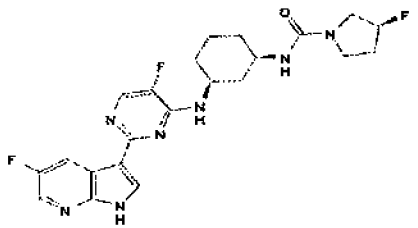
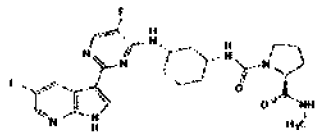
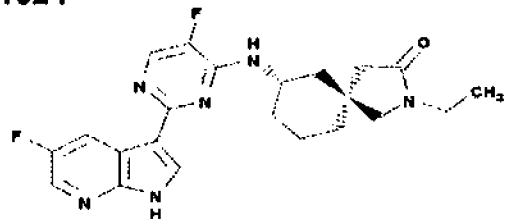
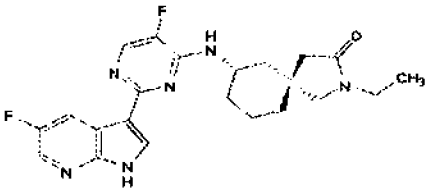
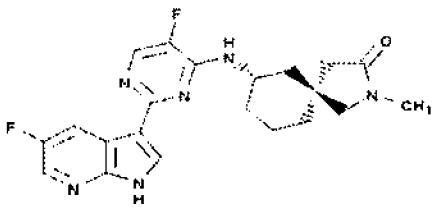
Фиг. 6

991	992	993	994
			
995	996	997	998
			
999	1000	1001	1002
			

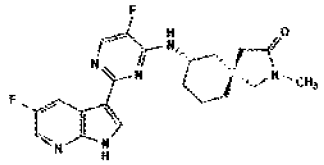
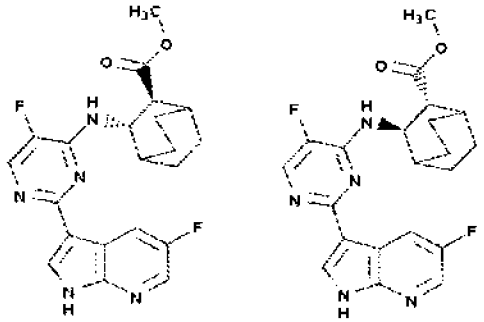
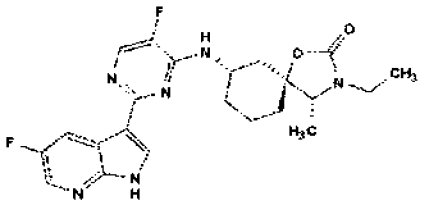
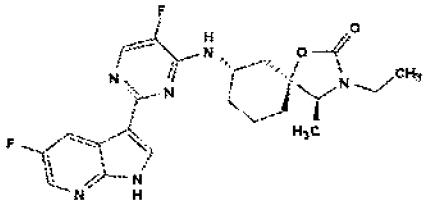
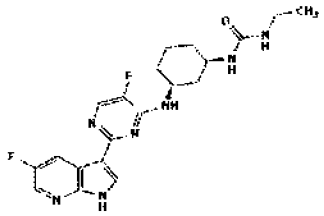
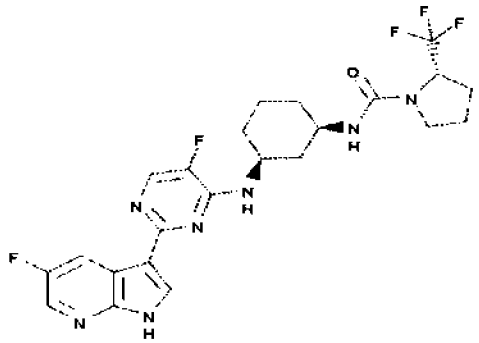
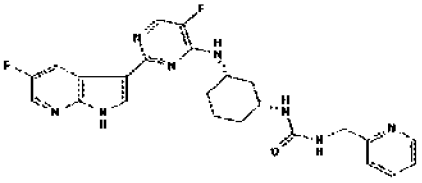
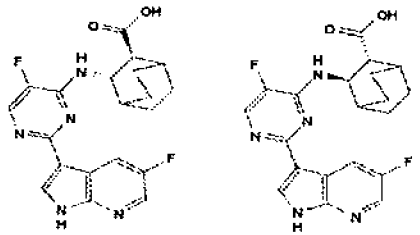
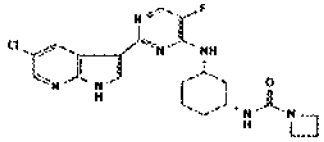
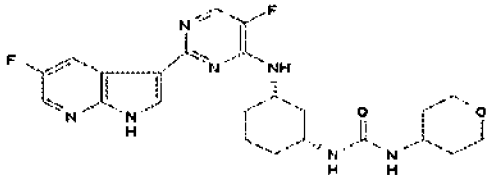
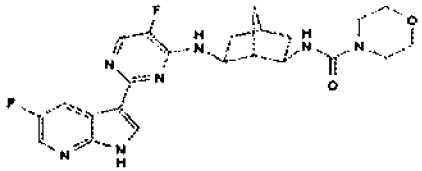
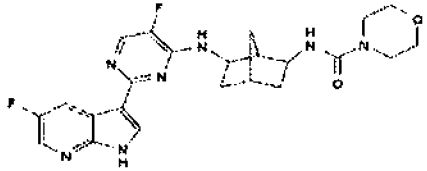
Фиг. 6



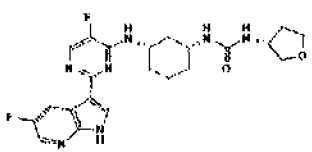
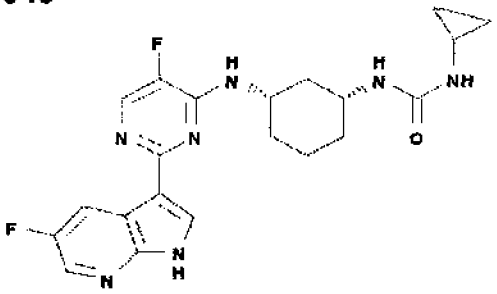
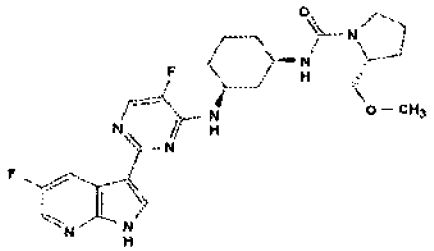
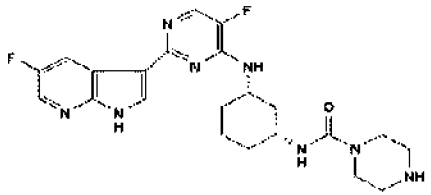
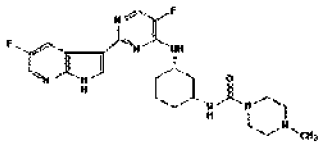
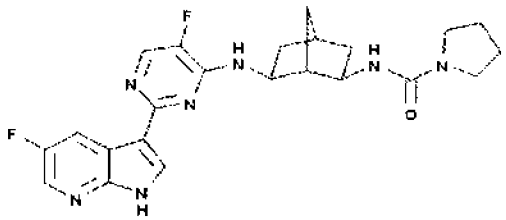
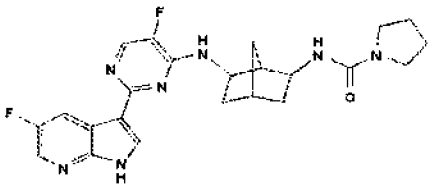
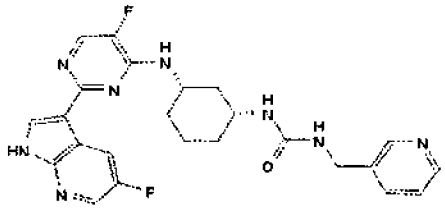
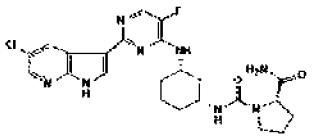
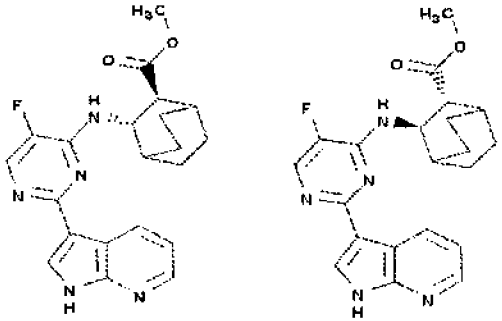
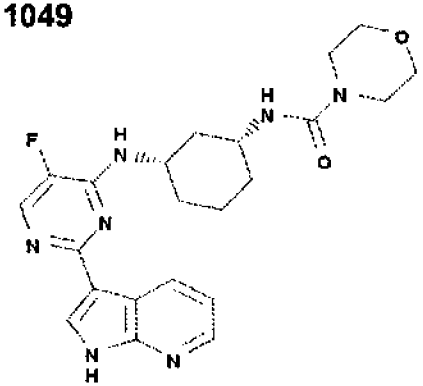
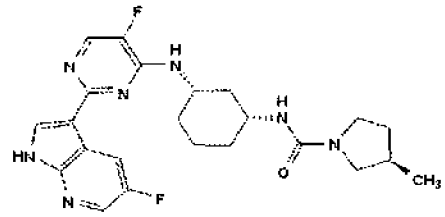
Фиг. 6

1015	1016	1017	1018
			
1019	1020	1021	1022
			
1023	1024	1025	1026
			

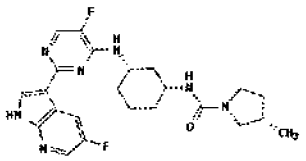
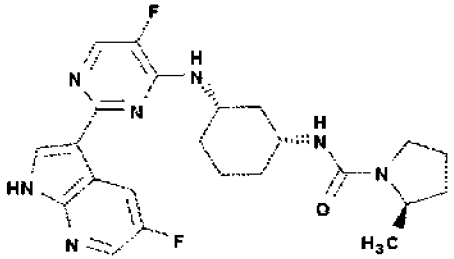
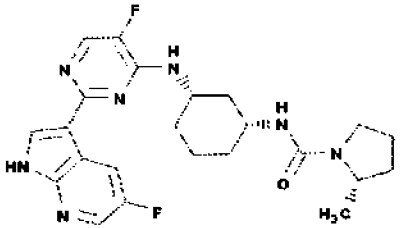
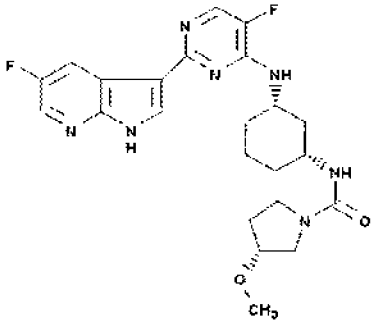
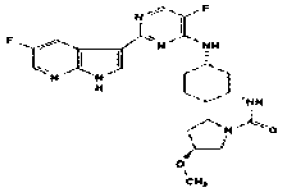
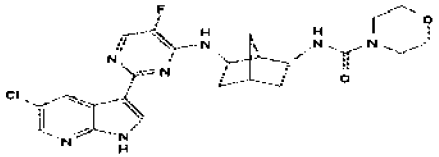
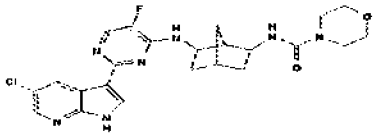
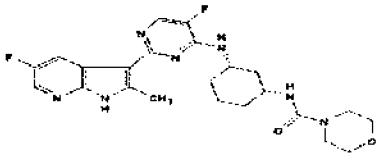
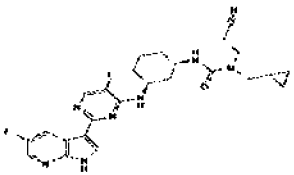
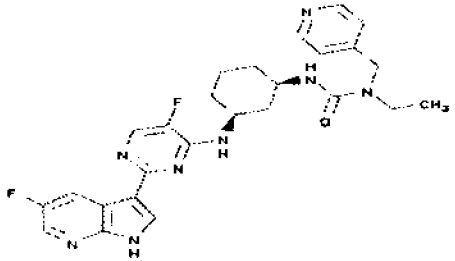
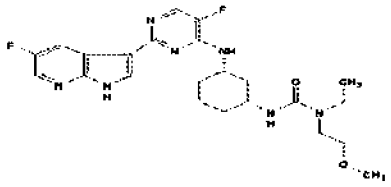
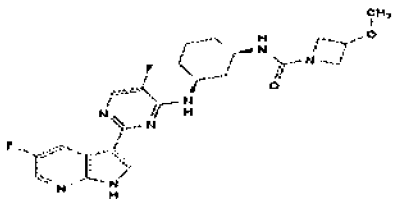
Фиг. 6

1027	1028	1029	1030
			
1031	1032	1033	1034
			
1035	1036	1037	1038
			

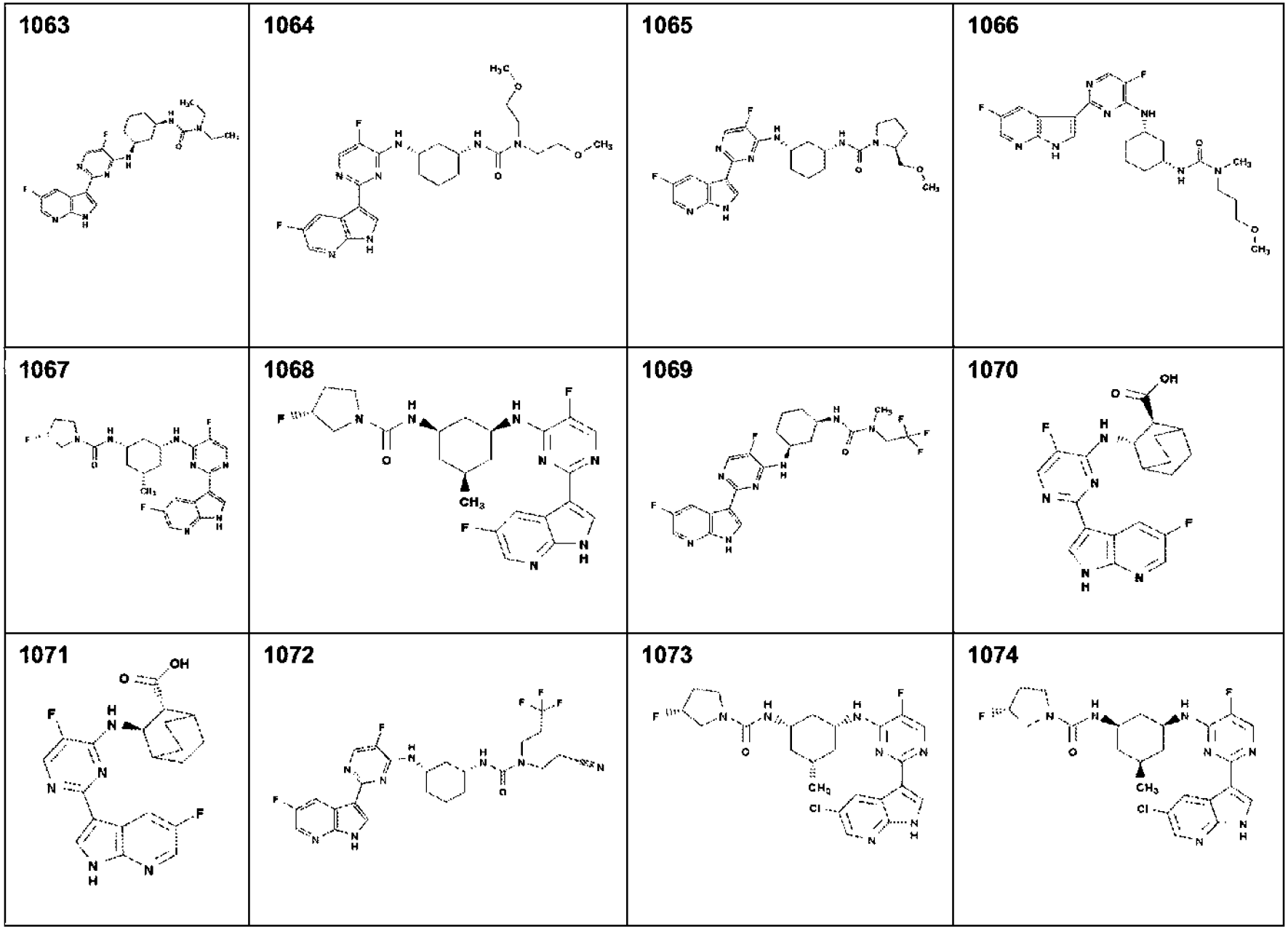
Фиг. 6

1039	1040	1041	1042
			
1043	1044	1045	1046
			
1047	1048	1049	1050
			

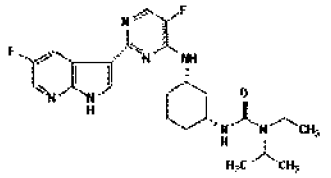
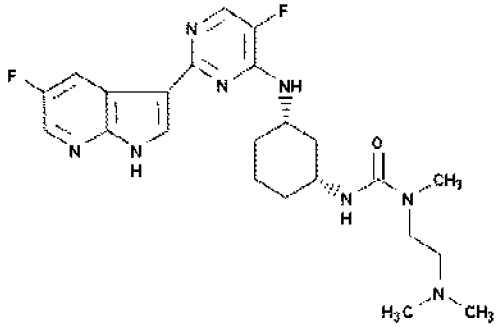
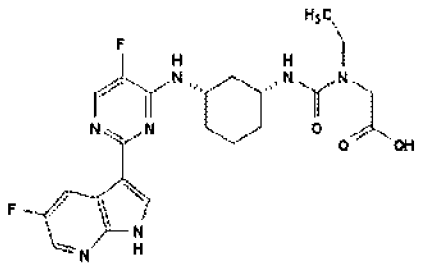
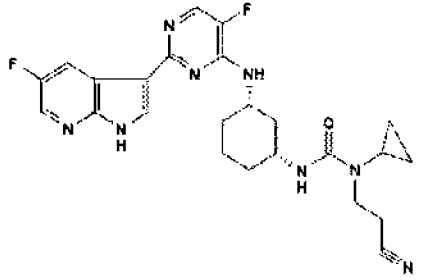
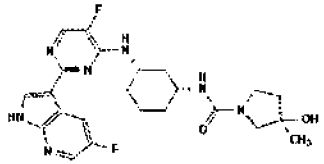
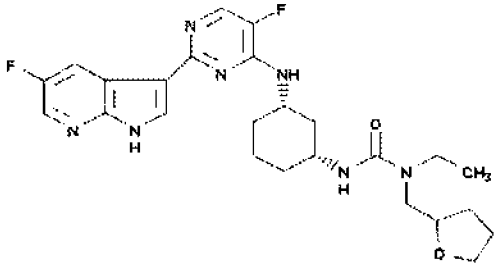
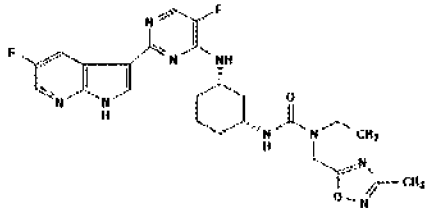
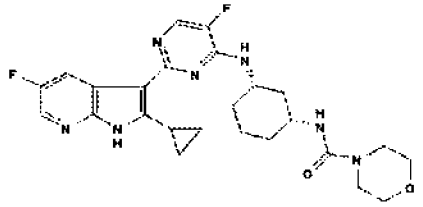
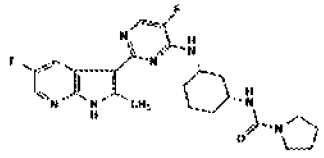
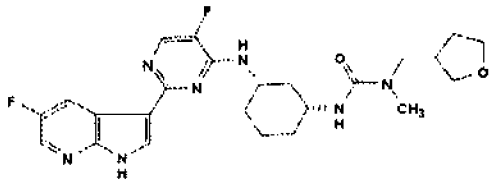
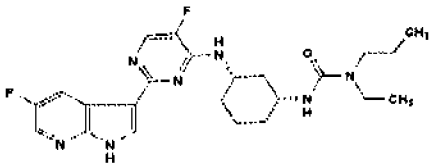
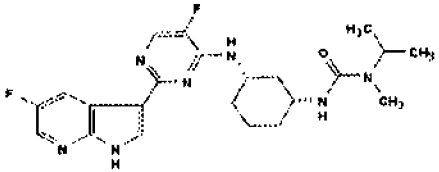
Фиг. 6

1051	1052	1053	1054
			
1055	1056	1057	1058
			
1059	1060	1061	1062
			

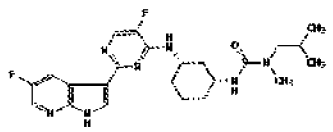
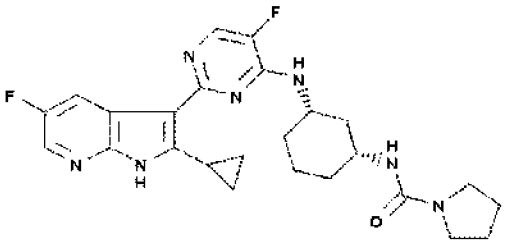
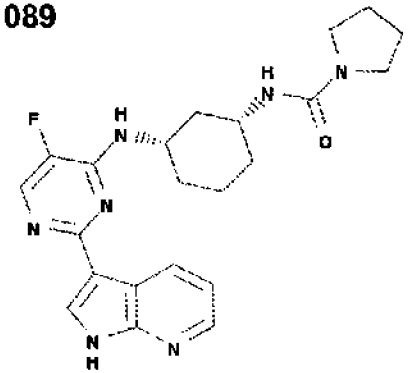
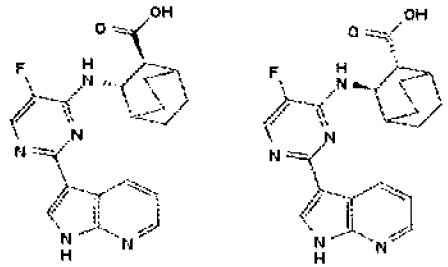
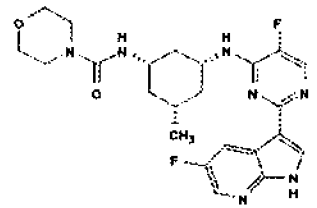
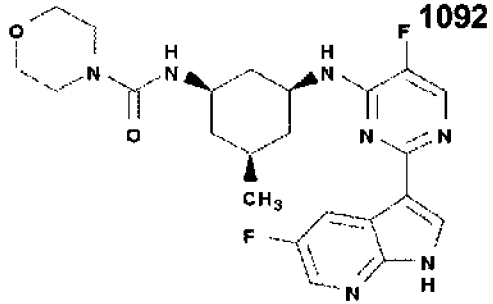
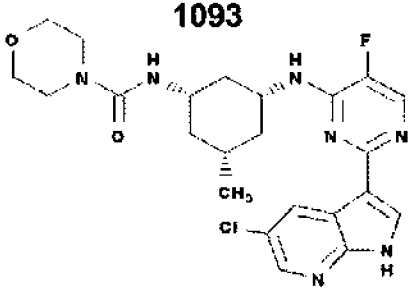
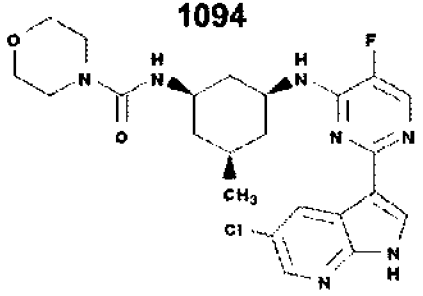
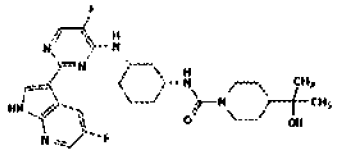
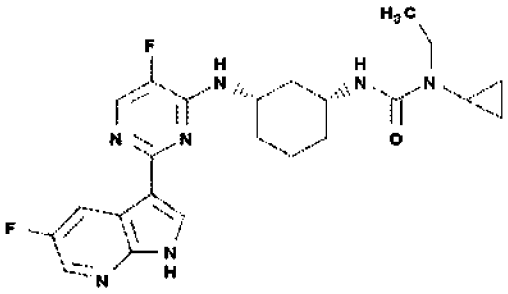
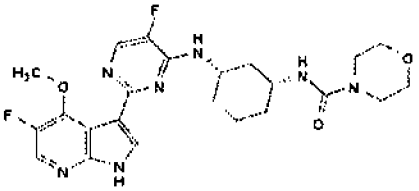
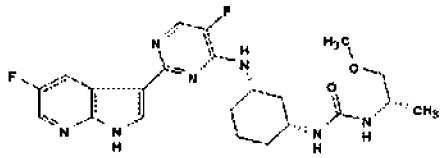
Фиг. 6



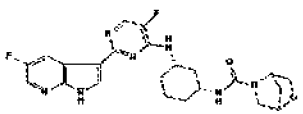
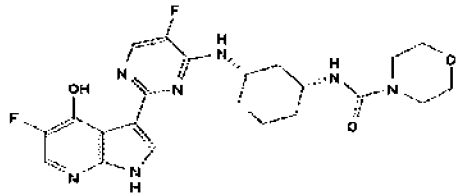
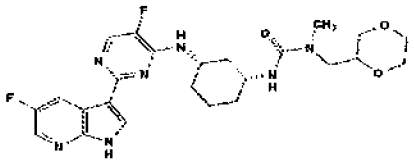
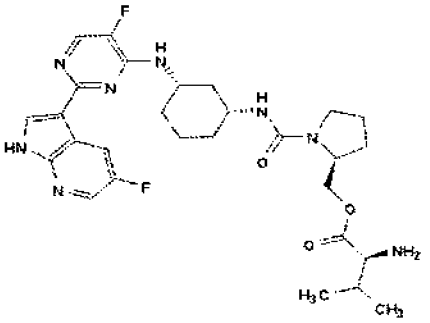
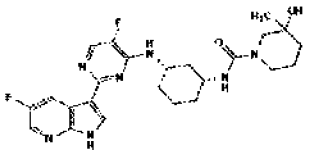
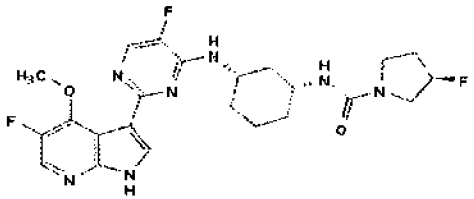
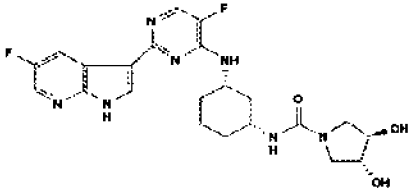
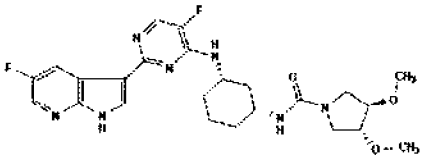
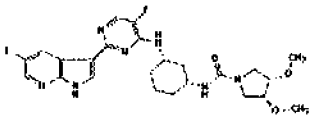
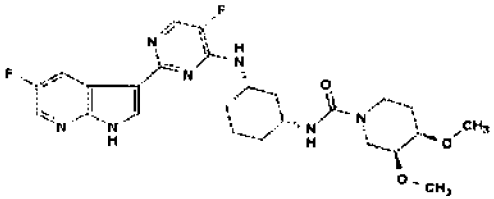
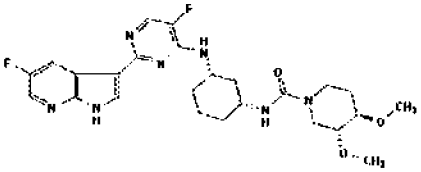
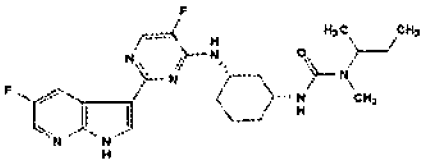
Фиг. 6

1075	1076	1077	1078
			
1079	1080	1081	1082
			
1083	1084	1085	1086
			

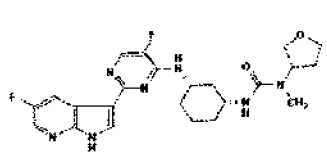
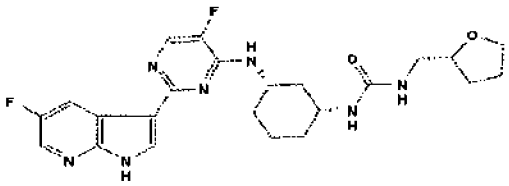
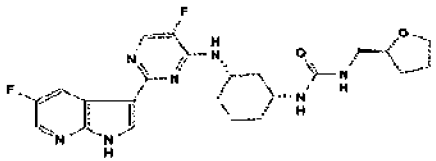
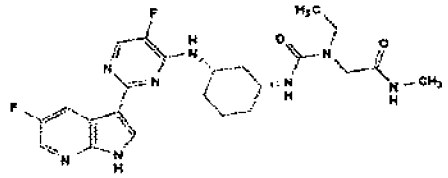
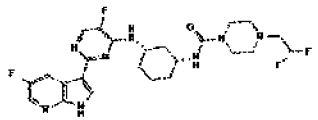
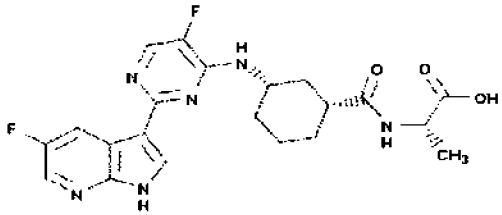
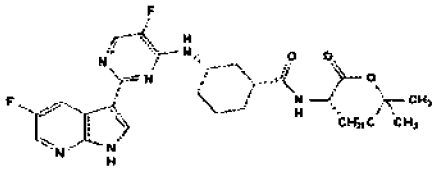
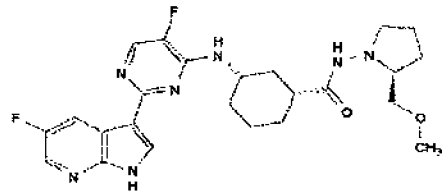
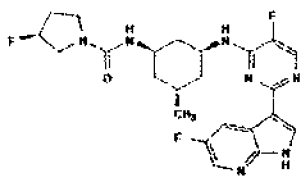
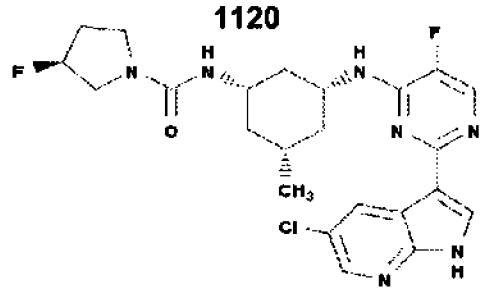
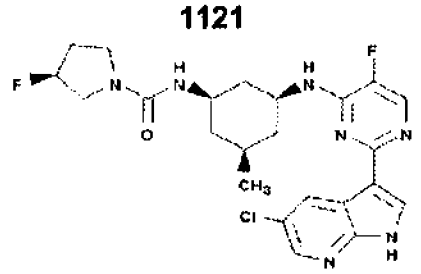
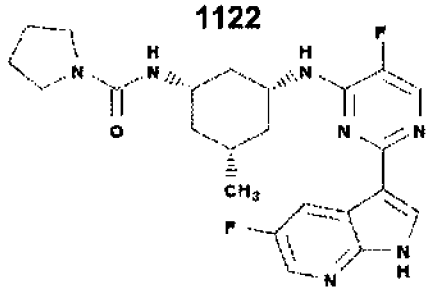
Фиг. 6

1087 	1088 	1089 	1090 
1091 	1092 	1093 	1094 
1095 	1096 	1097 	1098 

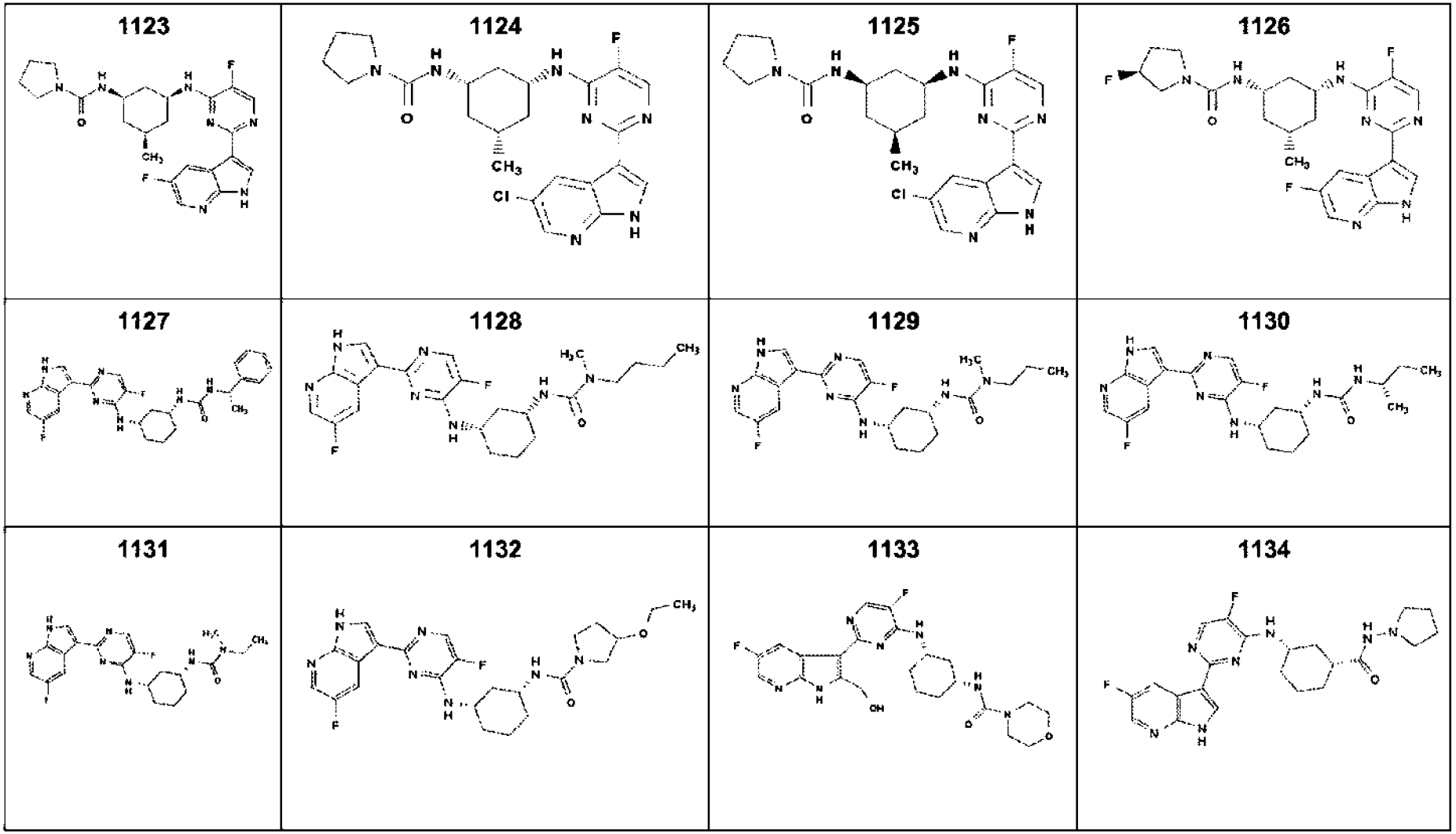
Фиг. 6

1099	1100	1101	1102
			
1103	1104	1105	1106
			
1107	1108	1109	1110
			

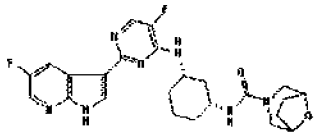
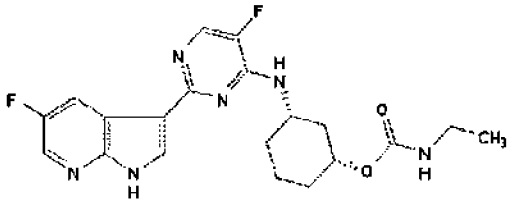
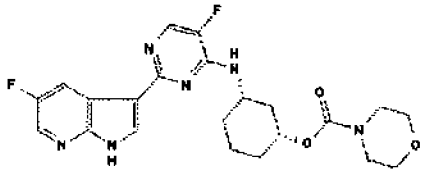
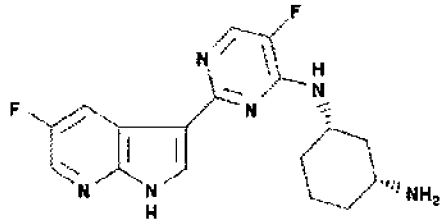
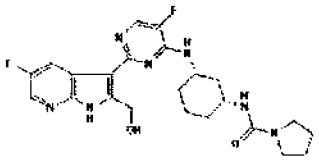
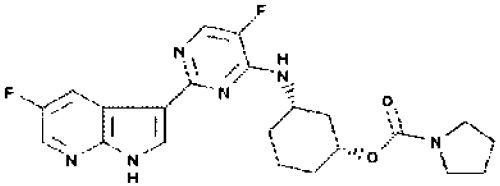
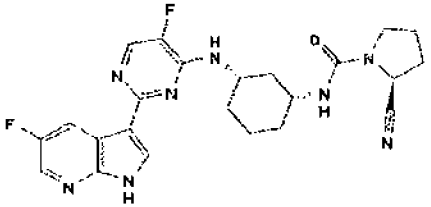
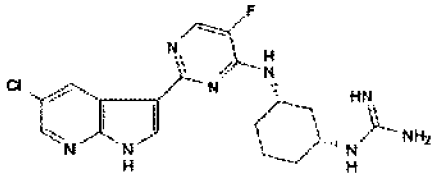
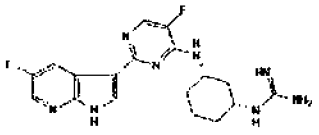
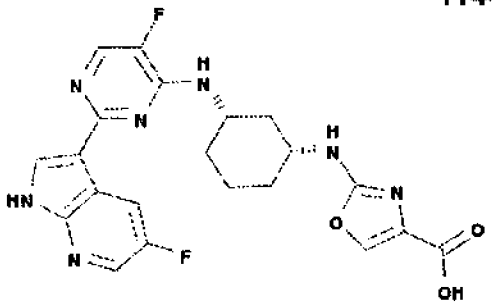
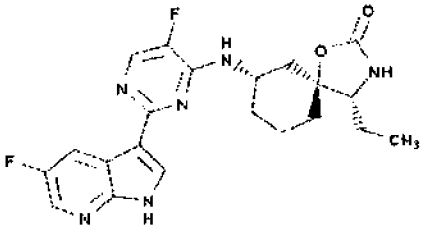
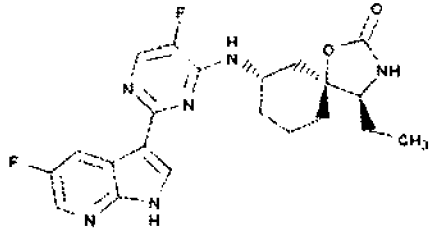
Фиг. 6

1111 	1112 	1113 	1114 
1115 	1116 	1117 	1118 
1119 	1120 	1121 	1122 

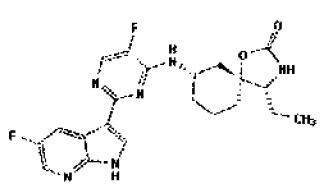
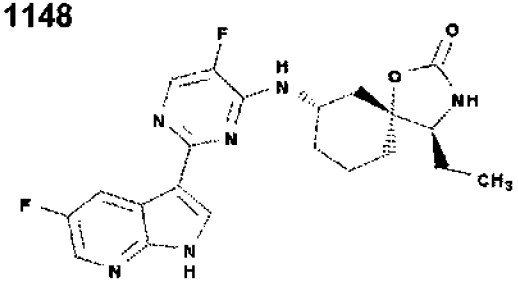
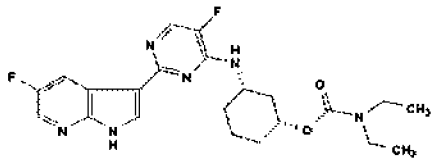
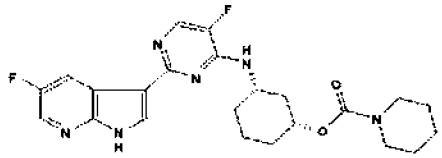
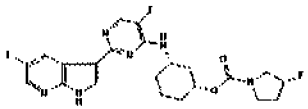
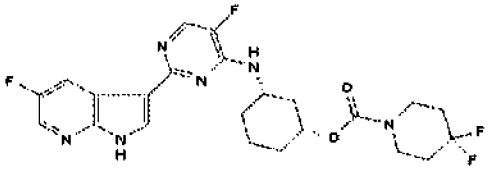
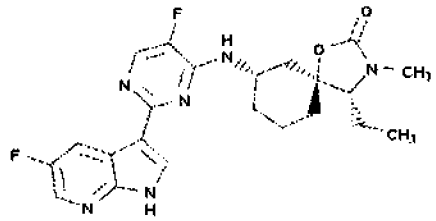
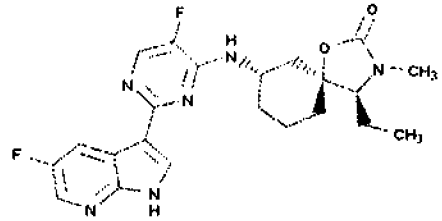
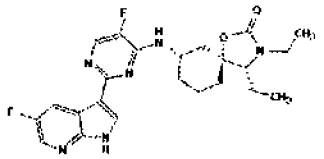
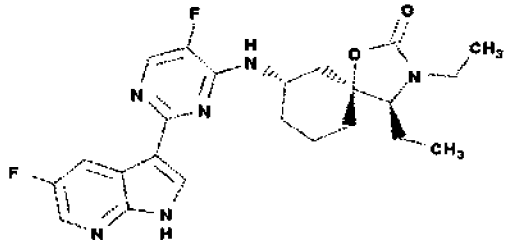
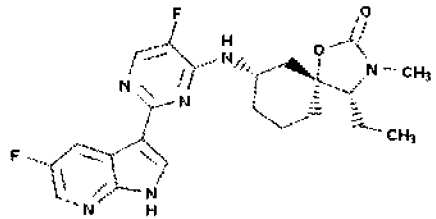
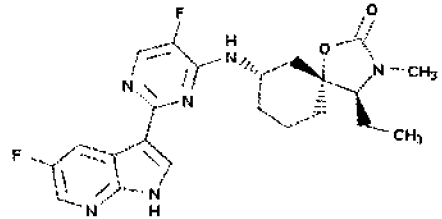
Фиг. 6



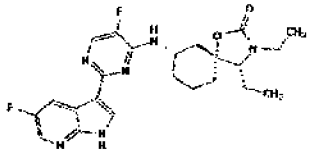
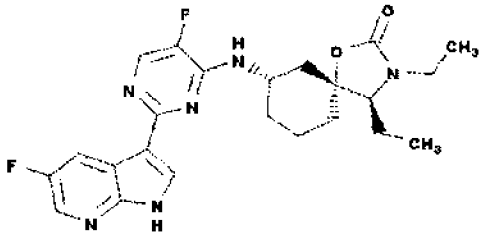
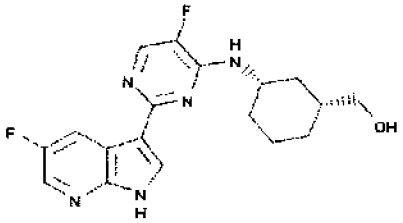
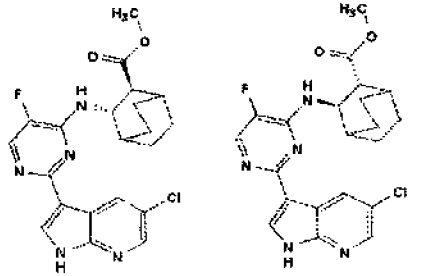
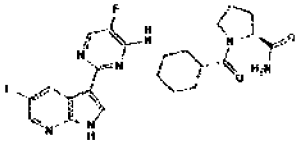
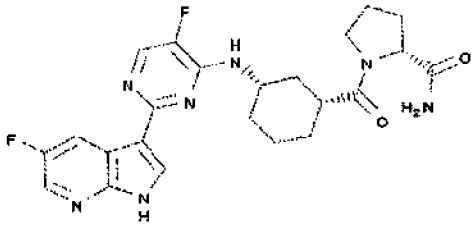
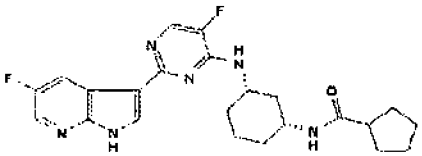
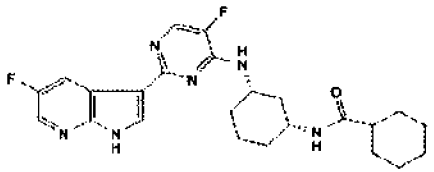
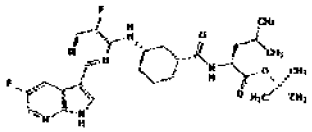
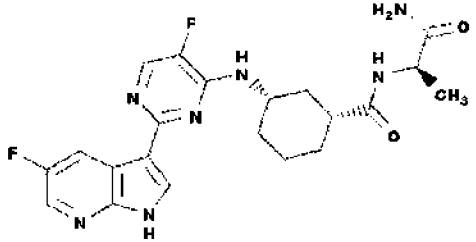
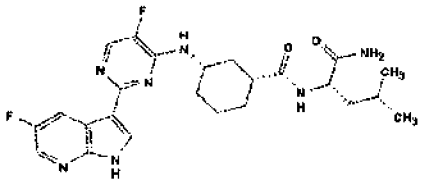
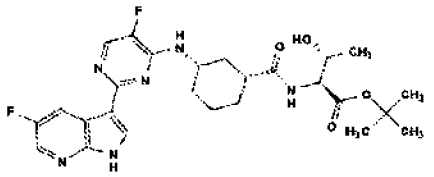
Фиг. 6

1135	1136	1137	1138
			
1139	1140	1141	1142
			
1143	1144	1145	1146
			

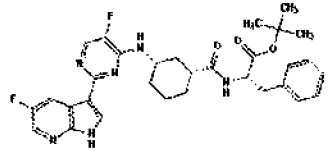
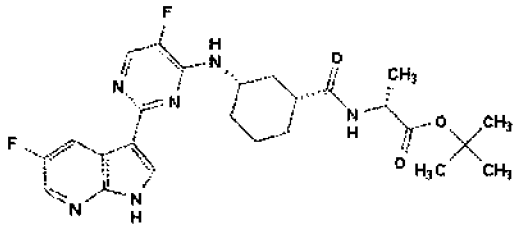
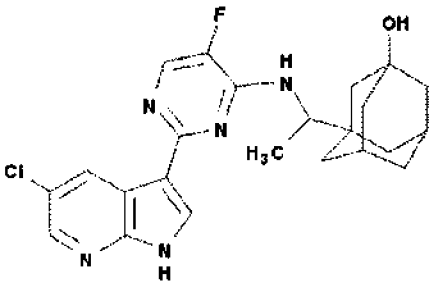
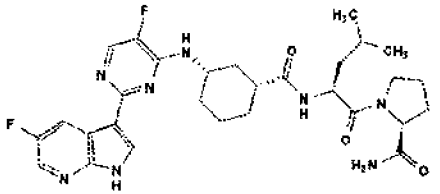
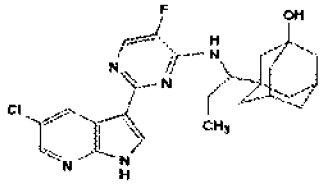
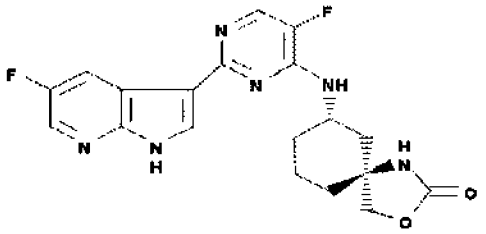
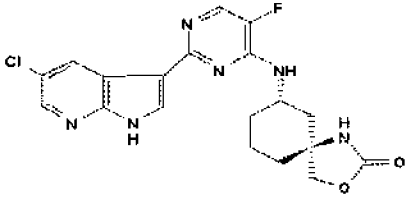
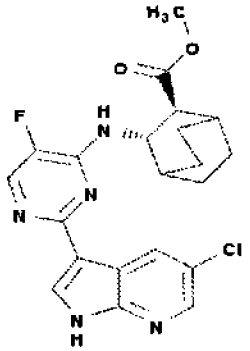
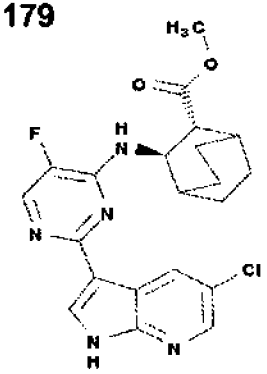
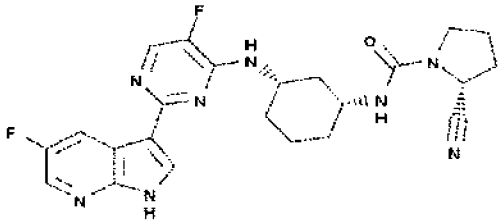
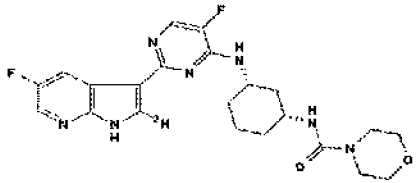
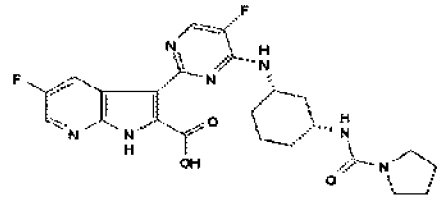
Фиг. 6

1147 	1148 	1149 	1150 
1151 	1152 	1153 	1154 
1155 	1156 	1157 	1158 

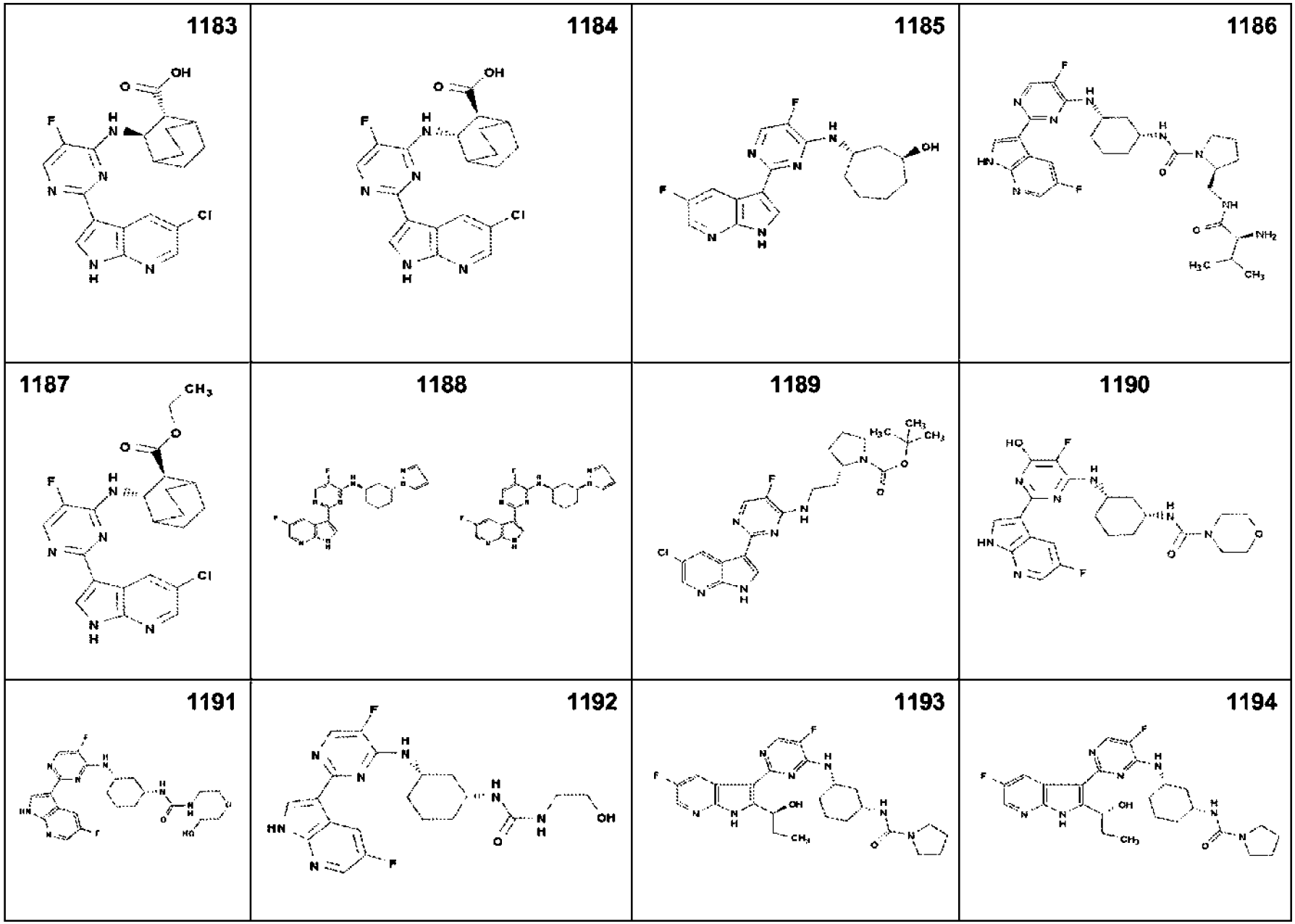
Фиг. 6

1159	1160	1161	1162
			
1163	1164	1165	1166
			
1167	1168	1169	1170
			

Фиг. 6

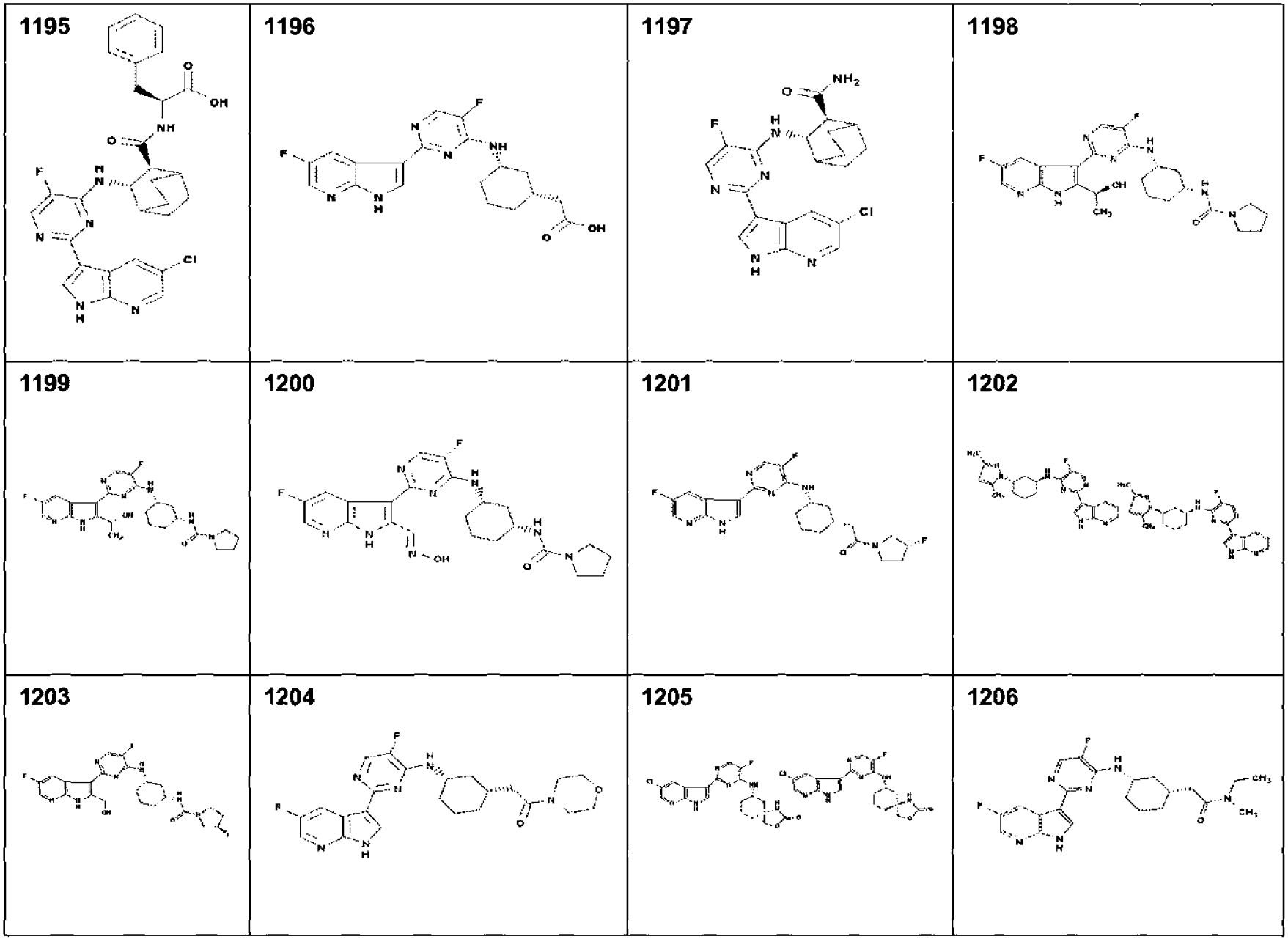
1171	1172	1173	1174
			
1175	1176	1177	1178
			
1179	1180	1181	1182
			

Фиг. 6

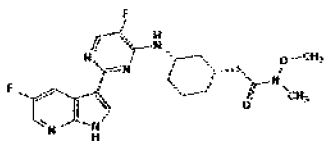
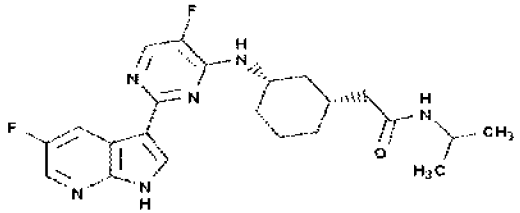
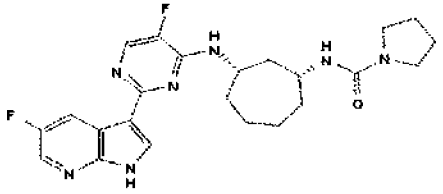
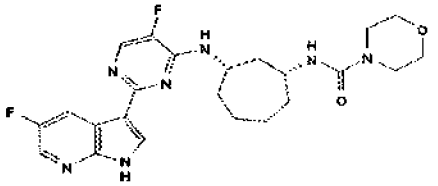
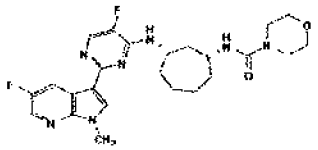
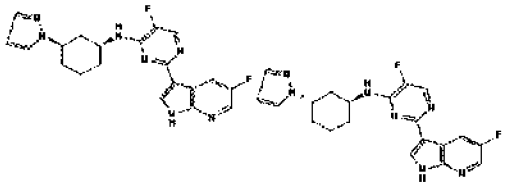
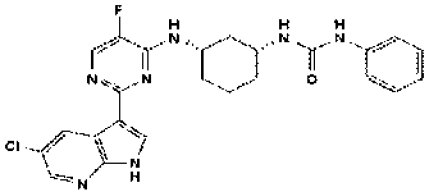
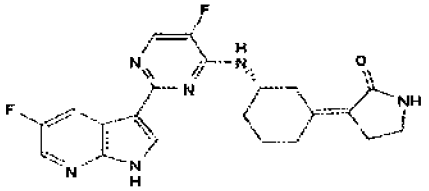
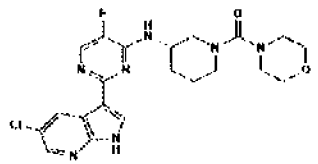
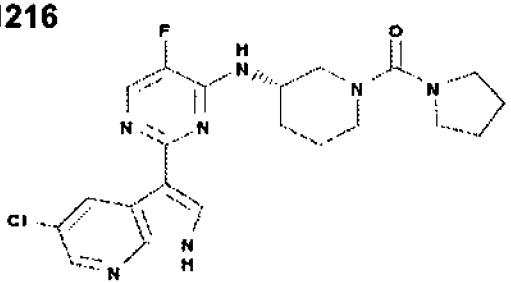
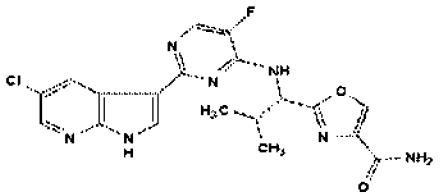
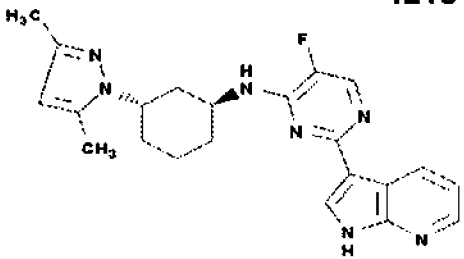


Фиг. 6

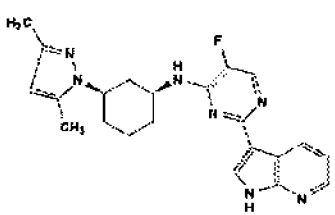
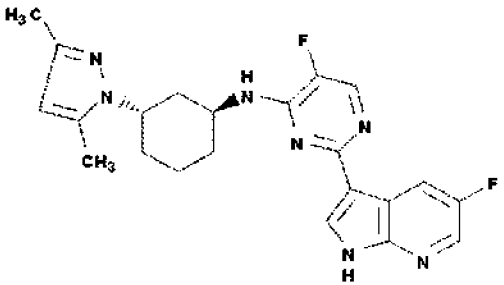
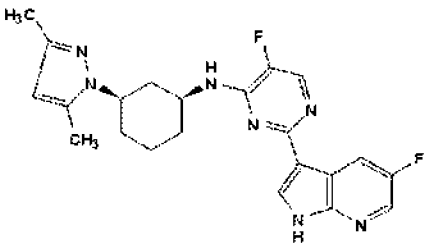
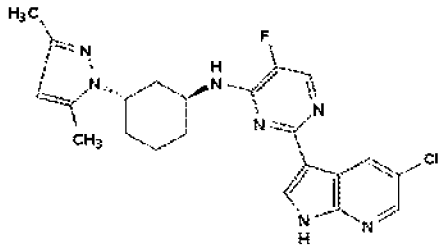
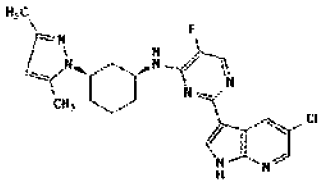
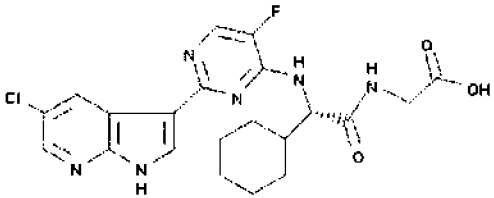
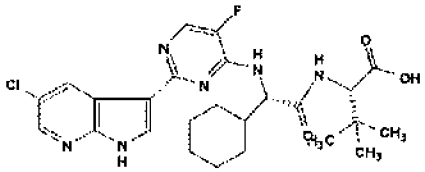
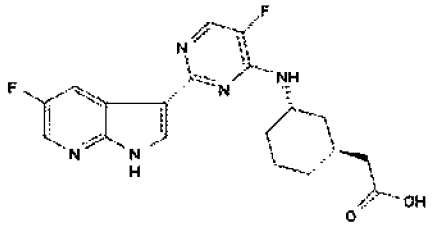
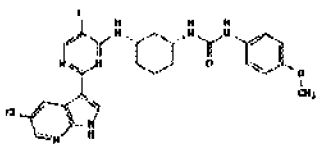
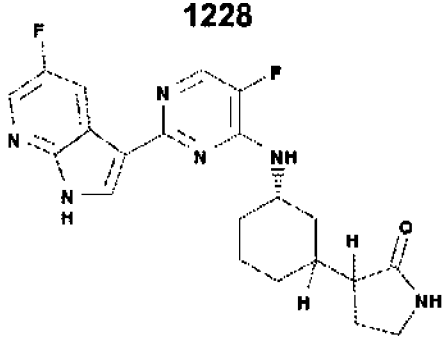
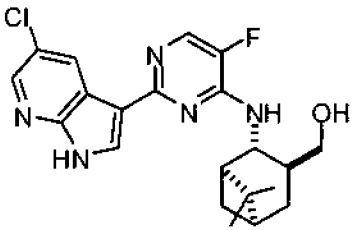
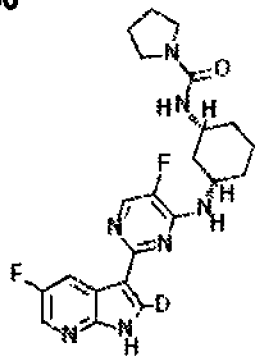
1195	1196	1197	1198
1199	1200	1201	1202
1203	1204	1205	1206



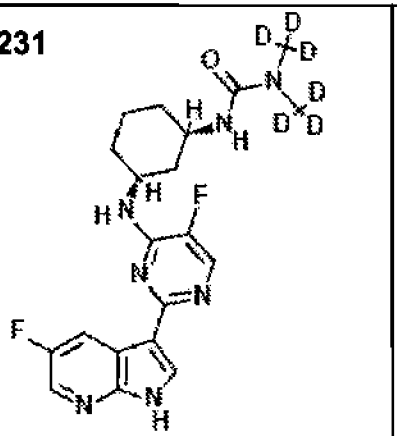
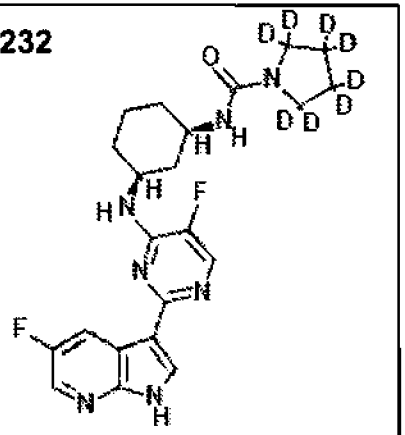
Фиг. 6

1207	1208	1209	1210
			
1211	1212	1213	1214
			
1215	1216	1217	1218
			

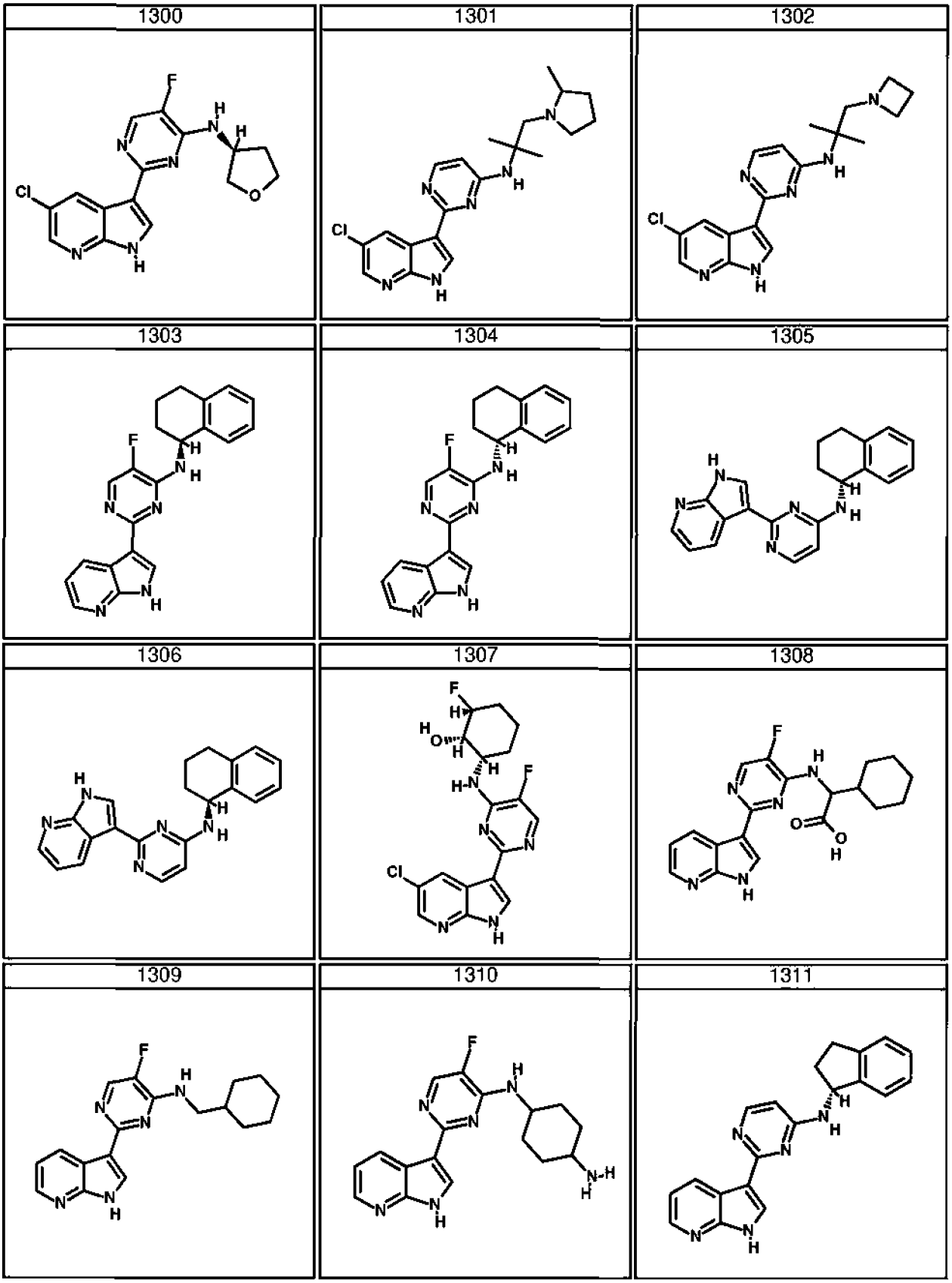
Фиг. 6

1219	1220	1221	1222
			
1223	1224	1225	1226
			
1227	1228	1229	1230
			

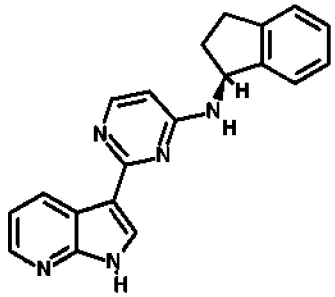
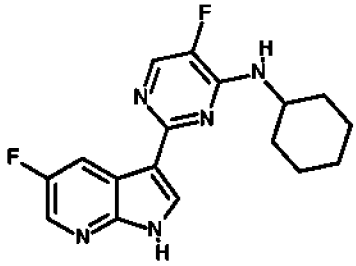
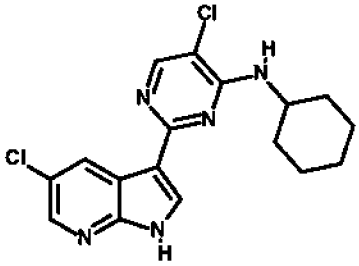
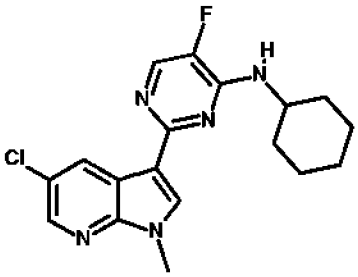
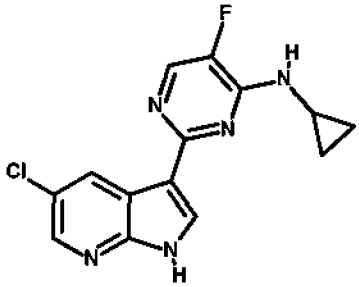
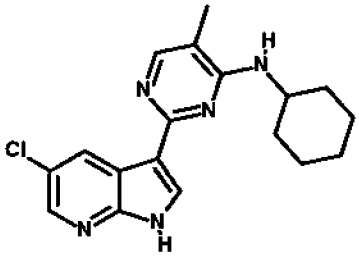
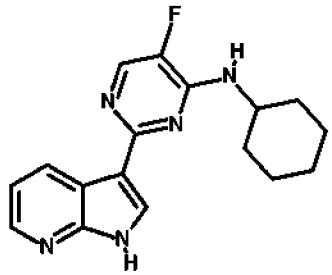
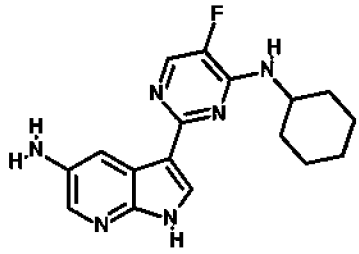
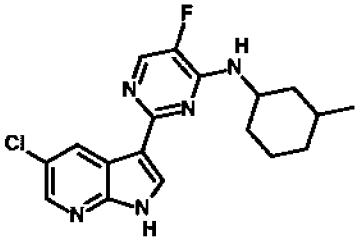
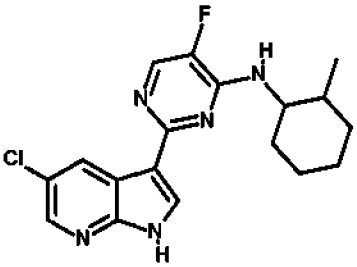
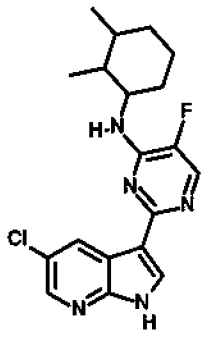
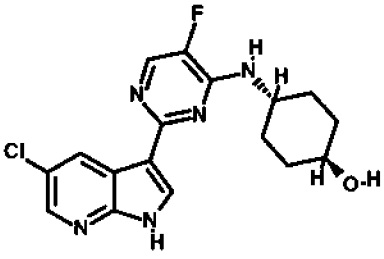
Фиг. 6

1231	
1232	

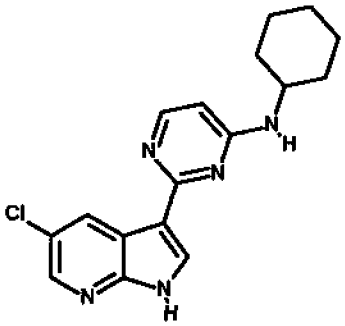
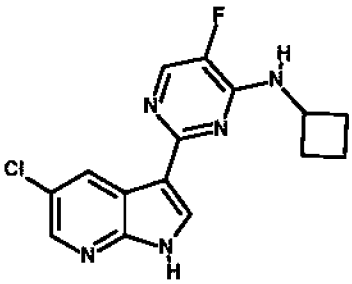
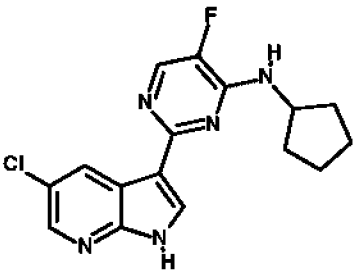
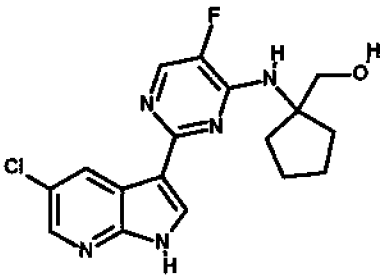
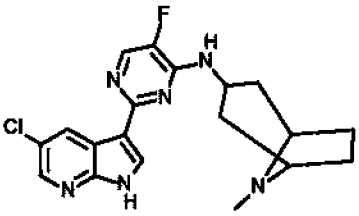
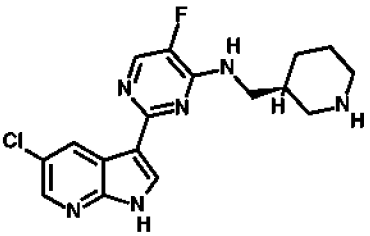
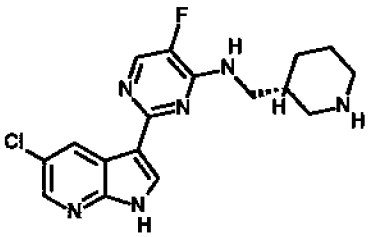
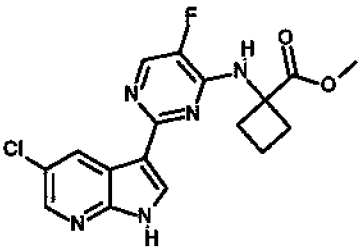
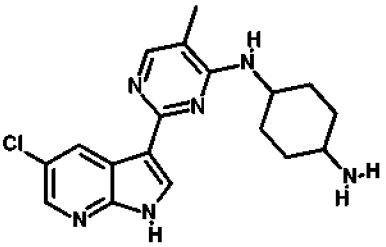
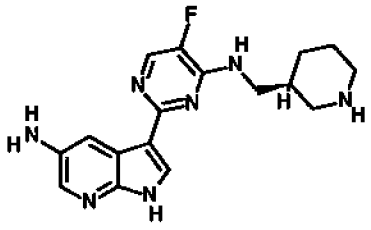
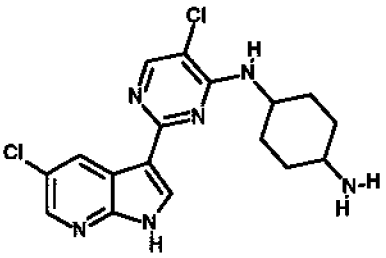
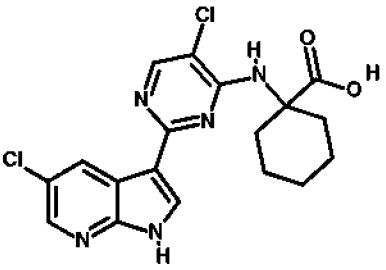
Фиг. 6



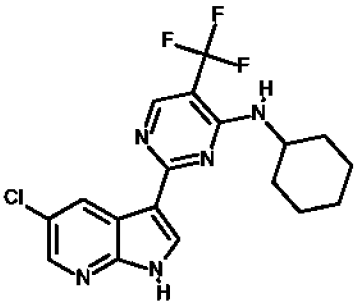
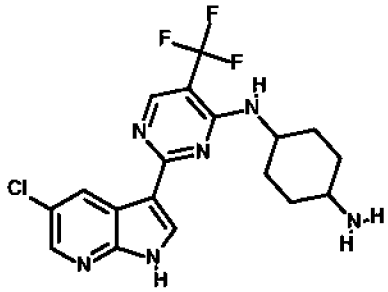
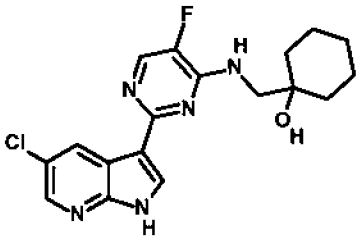
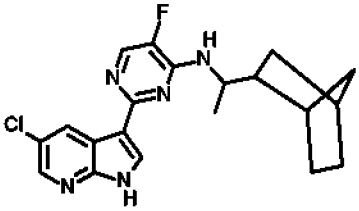
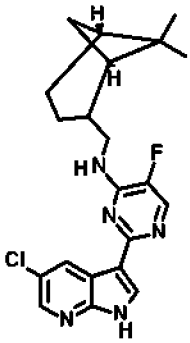
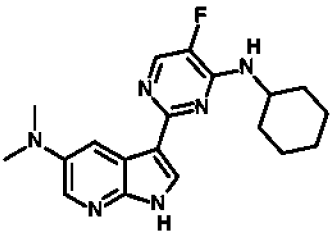
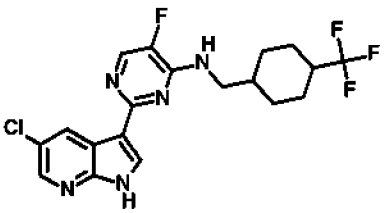
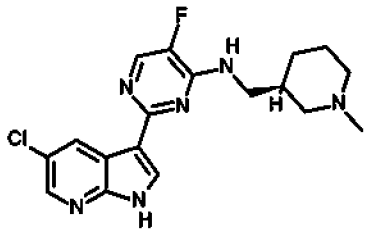
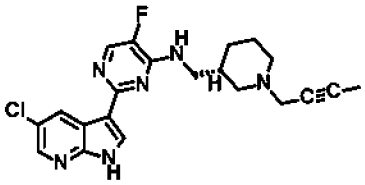
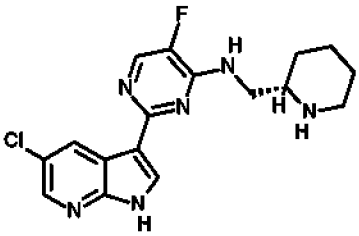
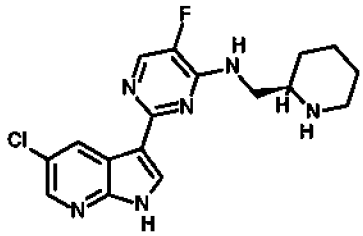
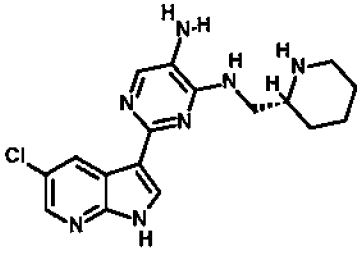
Фиг. 7

1312	1313	1314
		
1315	1316	1317
		
1318	1319	1320
		
1321	1322	1323
		

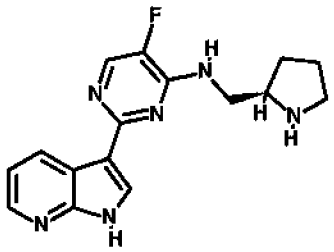
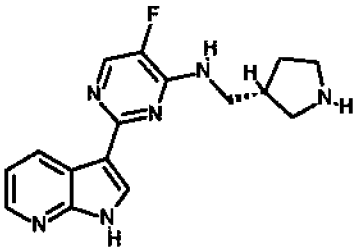
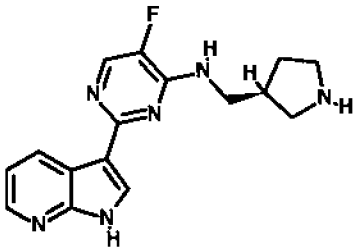
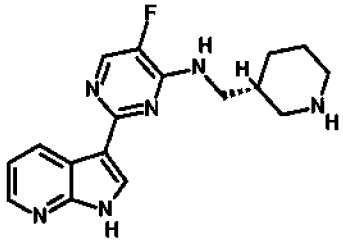
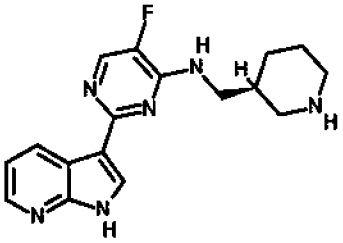
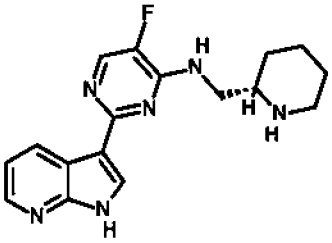
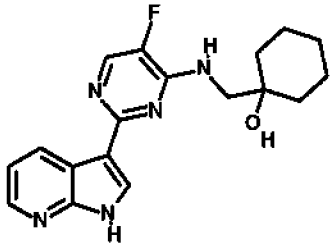
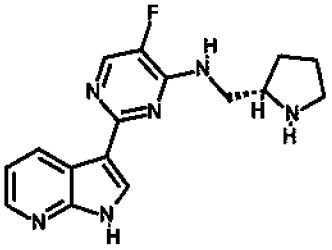
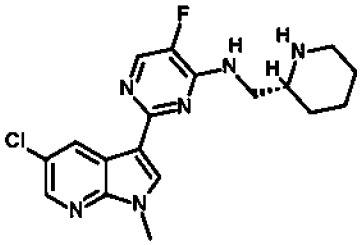
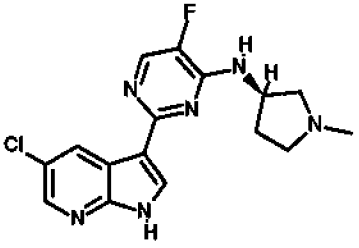
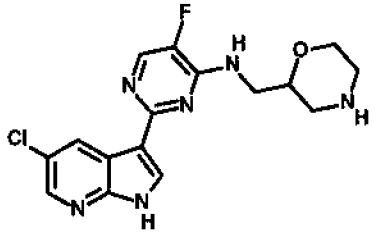
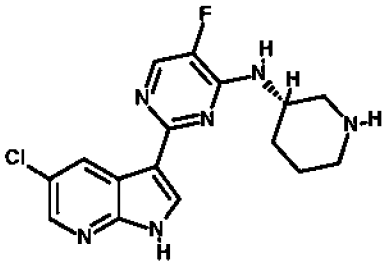
Фиг. 7

1324	1325	1326
		
1327	1328	1329
		
1330	1331	1332
		
1333	1334	1335
		

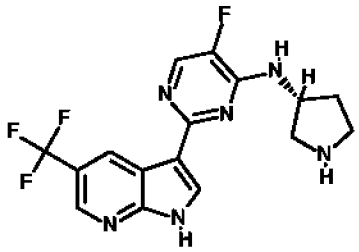
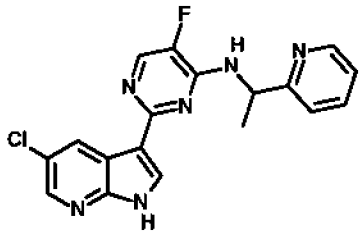
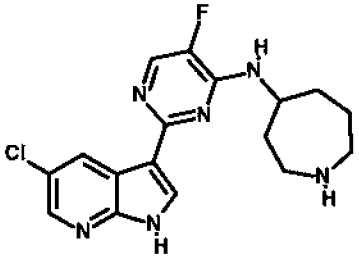
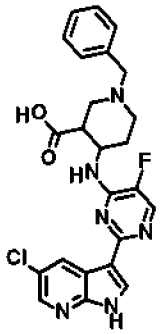
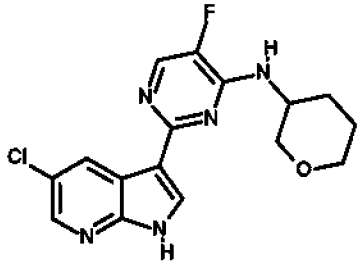
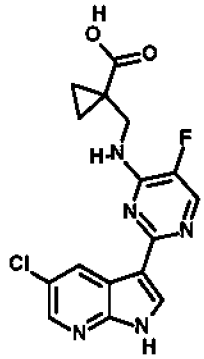
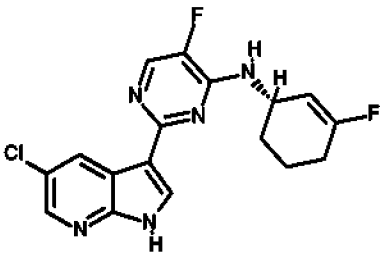
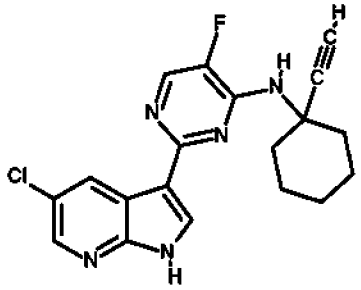
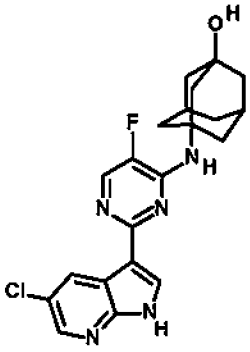
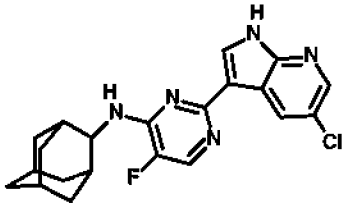
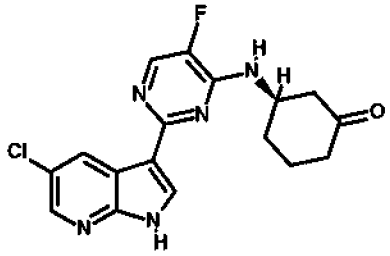
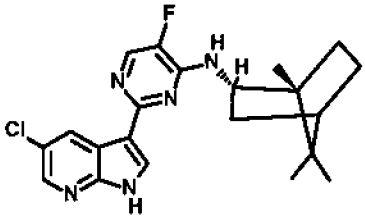
Фиг. 7

1336	1337	1338
		
1339	1340	1341
		
1342	1343	1344
		
1345	1346	1347
		

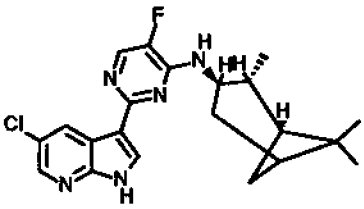
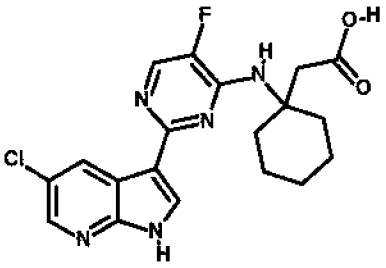
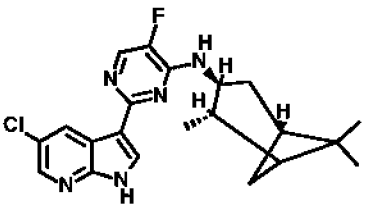
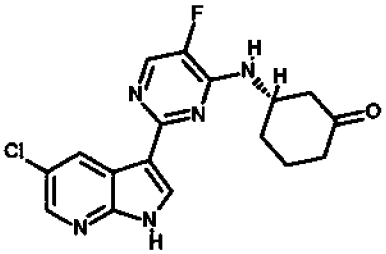
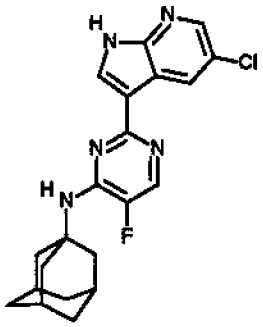
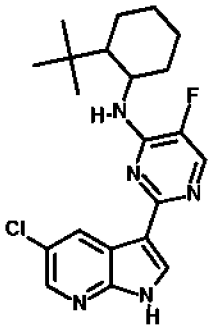
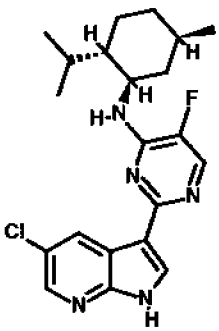
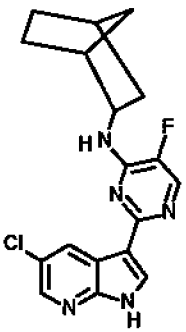
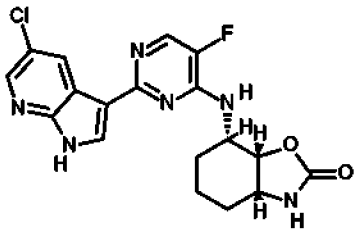
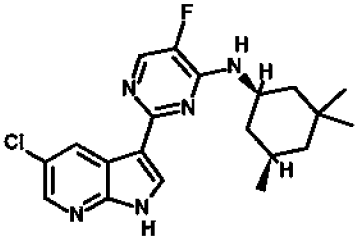
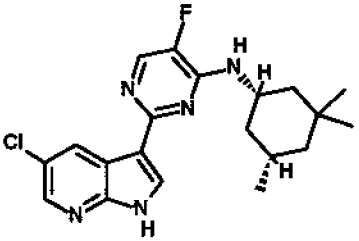
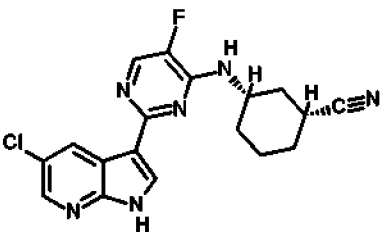
Фиг. 7

1348	1349	1350
		
1351	1352	1353
		
1354	1355	1356
		
1357	1358	1359
		

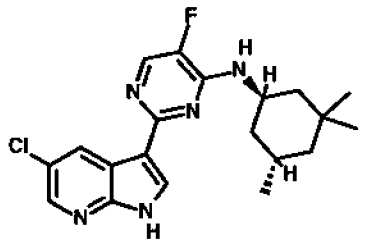
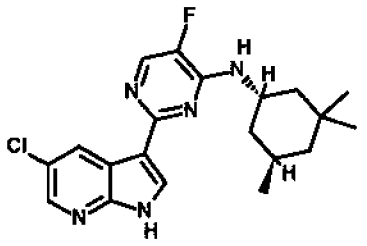
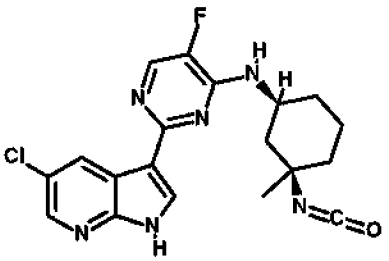
Фиг. 7

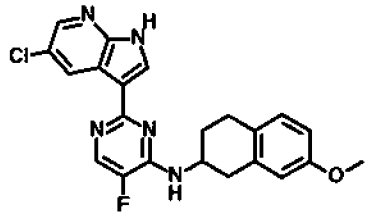
1360	1361	1362
		
1363	1364	1365
		
1366	1367	1368
		
1369	1370	1371
		

Фиг. 7

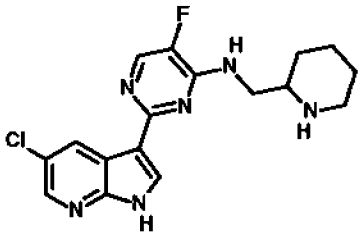
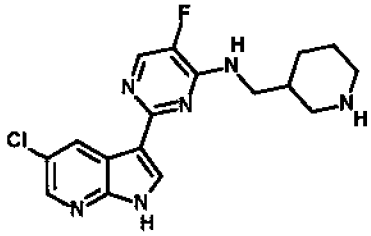
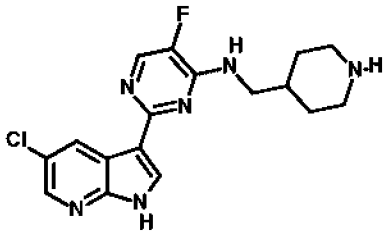
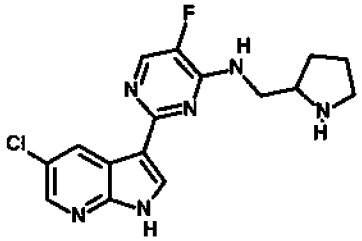
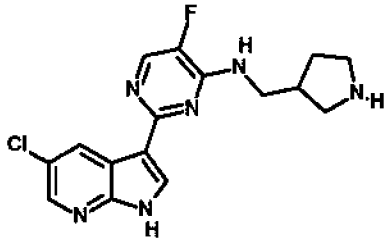
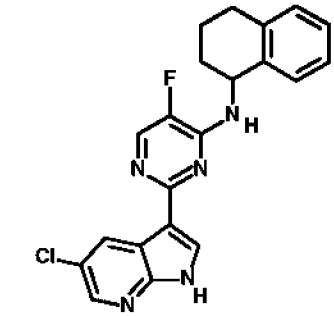
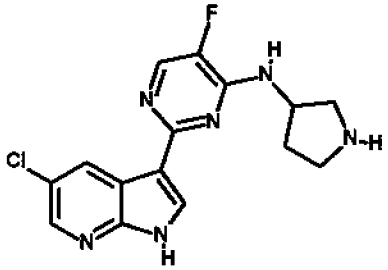
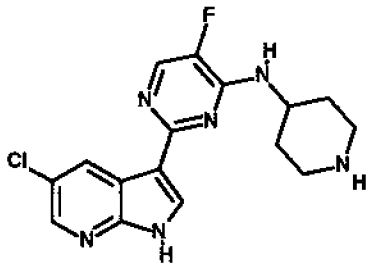
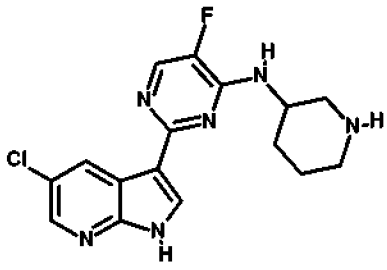
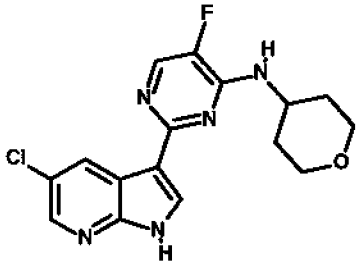
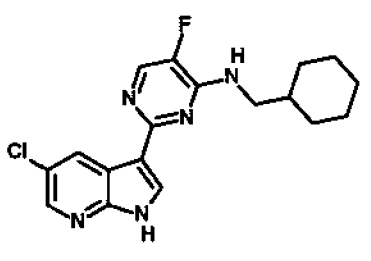
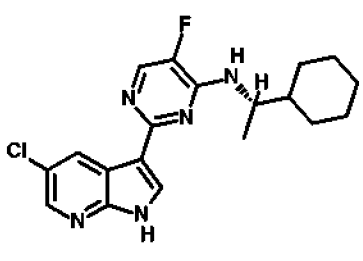
1372	1373	1374
		
1375	1376	1377
		
1378	1379	1380
		
1381	1382	1383
		

Фиг. 7

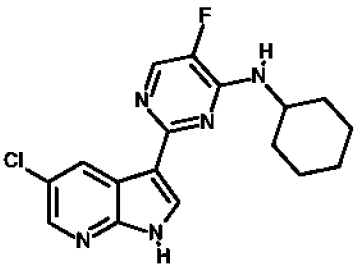
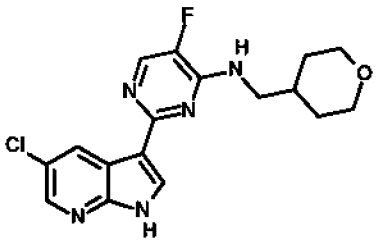
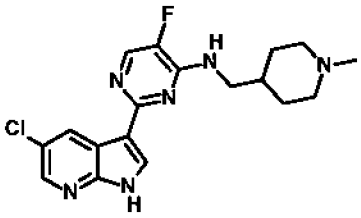
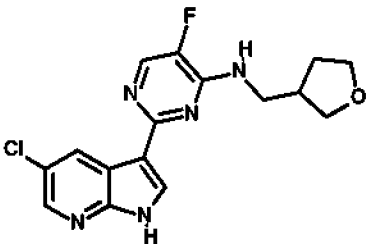
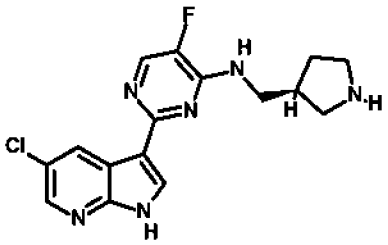
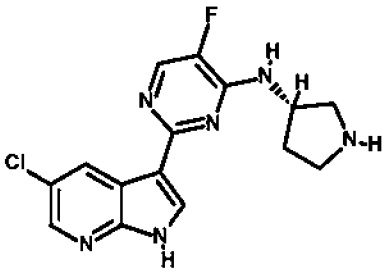
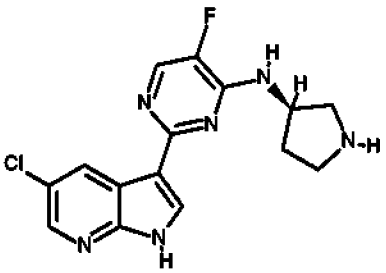
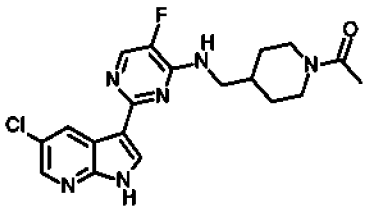
1384	1385	1386
		

1387


Фиг. 7

1400	1401	1402
		
1403	1404	1405
		
1406	1407	1408
		
1409	1410	1411
		

Фиг. 8

1412	1413	1414
		
1415	**1416**	**1417**
		
1418	**1419**	
		

Фиг. 8

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
VPI/09-103 WO		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2010/038988	17/06/2010	17/06/2009
Applicant		
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 2
      [X] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/038988

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/506 A61P31/16
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/095400 A1 (VERTEX PHARMA [US]; SALITURO FRANCESCO [US]; FARMER LUC [US]; BETHIEL) 13 October 2005 (2005-10-13) cited in the application figures I-43 paragraph [00104] - paragraph [00108] compounds 237,238,295,299-302,305-352,354-394 compounds 400-404,406-408,410,411,413-427,429-469 paragraph [00136] paragraph [00170]	71-151, 154-156
X	WO 2007/084557 A2 (VERTEX PHARMA [US]; FARMER LUC [US]; MARTINEZ-BOTELLA GABRIEL [US]; PI) 26 July 2007 (2007-07-26) cited in the application claims 1-47	71-151

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 August 2010	20/08/2010

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Giacobbe, Simone

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2010/038988

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005095400 A1	13-10-2005	AR 048454 A1	26-04-2006
		AU 2005228904 A1	13-10-2005
		BR PI0509369 A	11-09-2007
		CA 2560454 A1	13-10-2005
		CN 101676285 A	24-03-2010
		CN 101676286 A	24-03-2010
		EP 1730146 A1	13-12-2006
		HK 1098471 A1	09-04-2010
		JP 2007531760 T	08-11-2007
		JP 2008156370 A	10-07-2008
		KR 20070027542 A	09-03-2007
		KR 20100039913 A	16-04-2010
		NZ 549880 A	30-04-2010
WO 2007084557 A2	26-07-2007	AR 060316 A1	11-06-2008
		AU 2007207533 A1	26-07-2007
		CA 2636189 A1	26-07-2007
		EP 1973911 A2	01-10-2008
		JP 2009525962 T	16-07-2009
		KR 20080085174 A	23-09-2008
		US 2007203142 A1	30-08-2007