(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201991189 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.03.31

(22) Дата подачи заявки
2014.03.14

(51) Int. Cl. ***C07D 413/04*** (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/20 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)
A61P 19/04 (2006.01)
A61P 27/04 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)
A61P 1/06 (2006.01)

(54) СТИМУЛЯТОРЫ sGC

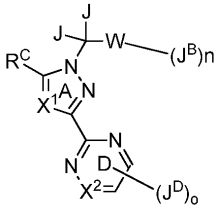
(31) **61/790,637; 61/914,915**
(32) **2013.03.15; 2013.12.11**
(33) **US**
(62) **201890641; 2014.03.14**

(71) Заявитель:
АЙРОНВУД ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

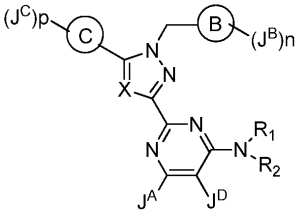
(72) Изобретатель:
Накаи Такаси, Мур Джоел, Перл Николас Роберт, Ийенгар Раджеш Р., Мермериан Ара, Им Г-Йоон Джами, Ли Томас Вай-Хо, Хадсон Коллин, Ренни Глен Роберт, Джиля Лэй, Ренхауэ Пол Аллен, Барден Тимоти Клод, Юй Сян Й., Шеппек Джеймс Эдвард, Айер Картик, Дзунг Дзоон, Милн Джордж Тодд, Лонг Кимберли Кафадар, Карри Марк Г. (US)

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

(57) Описаны соединения формул I' и I, которые применимы в качестве стимуляторов sGC, в частности NO-независимых, гем-зависимых стимуляторов. Эти соединения могут быть также использованы для лечения, профилактики или контролирования различных расстройств, описанных в настоящем документе.



Формула I'



Формула I

201991189 A1

201991189 A1

СТИМУЛЯТОРЫ sGC

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[001] Настоящее изобретение относится к стимуляторам растворимой гуанилатциклазы (sGC), фармацевтическим композициям, содержащим их, и их применению по отдельности или в комбинации с одним или несколькими дополнительными агентами для лечения и/или предупреждения различных заболеваний, в которых желательным может быть повышение концентрации оксид азота (NO) или повышение концентрации циклического гуанозинмонофосфата (cGMP).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[002] Растворимая гуанилатциклаза (sGC) представляет собой основной рецептор для оксида азота (NO) *in vivo*. sGC может быть активирована посредством NO-зависимых и NO-независимых механизмов. В ответ на такую активацию sGC преобразует GTP во вторичный мессенджер, циклический GMP (cGMP). Повышенный уровень cGMP, в свою очередь, модулирует активность последующих эффекторов, включая протеинкиназы, фосфодиэстеразы (PDE) и ионные каналы.

[003] В организме NO синтезируется из аргинина и кислорода различными ферментными синтазами оксида азота (NOS) и последовательным восстановлением неорганического нитрата. Идентифицированы три различные изоформы NOS: индуцируемая NOS (iNOS или NOS II), обнаруженная в активированных клетках макрофагов; конститутивная нейрональная NOS (nNOS или NOS I), которая участвует в нейротрансмисиии и долговременной потенциации; и конститутивная эндотелиальная NOS (eNOS или NOS III), которая регулирует релаксацию гладких мышц и кровяное давление.

[004] Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что снижение биодоступности и / или чувствительность к эндогенно продуцируемому NO способствует развитию сердечно-сосудистых, эндотелиальных, почечных и печеночных заболеваний, а также эректильной дисфункции и других половых расстройств (например, женского полового расстройства или вагинальной атрофии). В частности, сигнальный путь NO изменяется при сердечно-сосудистых заболеваниях, включая, например, системную и легочную гипертензию, сердечную недостаточность, стенокардию, инсульт, тромбоз и другие тромбоэмболические заболевания, заболевания периферических артерий, фиброз печени, легких или почек и атеросклероз.

[005] Стимуляторы sGC также пригодны при лечении липидных расстройств, таких как, например, дислипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, ситостеролемия, жировая болезнь печени и гепатит.

[006] Легочная гипертензия (PH) представляет собой заболевание, характеризующееся постоянным повышением кровяного давления в легочной сосудистой системе (легочной артерии, легочной вене и легочных капиллярах), что приводит к гипертрофии правого желудочка, приводящей, в конечном итоге, к недостаточности правого желудочка и смерти. При PH биологическая активность NO и других вазодилататоров, таких как простациклин, уменьшается, в то время как выработка эндогенных вазоконстрикторов, таких как эндотелин, увеличивается, что приводит к чрезмерному сужению сосудов легких. Стимуляторы sGC использовали для лечения PH, поскольку они способствуют релаксации гладкой мышцы, что приводит к вазодилатации.

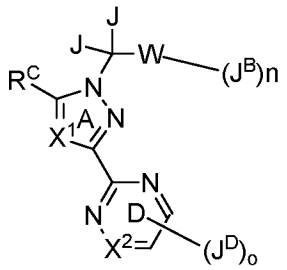
[007] Лечение NO-независимыми стимуляторами sGC способствует также релаксации гладкой мышцы в пещеристом теле здоровых кроликов, крыс и людей, вызывая пенильную эрекцию, что указывает на то, что стимуляторы sGC пригодны для лечения эректильной дисфункции.

[008] NO-независимые, гем-зависимые стимуляторы sGC, такие как те, которые описаны в настоящем документе, имеют несколько важных отличительных характеристик, включая принципиальную зависимость от наличия уменьшенного простетического фрагмента гема, необходимого для их активности, сильную синергетическую ферментативную активацию в комбинации с NO и стимуляцию синтеза cGMP путем прямого стимулирования sGC, независимо от NO. Бензилиндазольное соединение YC-1 стало первым идентифицированным стимулятором sGC. С тех мор были разработаны дополнительные стимуляторы sGC с улучшенной эффективностью и специфичностью в отношении sGC. Было показано, что указанные соединения вызывают антиагрегационный, антипролиферативный и сосудорасширяющий эффект.

[009] Поскольку соединения, которые стимулируют sGC NO-независимым образом, обеспечивают значительные преимущества по сравнению с другими существующими альтернативными терапиями, существует необходимость в разработке новых стимуляторов sGC. Они потенциально пригодны при профилактике, сдерживании развития и лечении расстройств, таких как легочная гипертензия, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, атеросклероз, воспаление, тромбоз, фиброз почек и почечная недостаточность, цирроз печени, фиброз легких, эректильная дисфункция, расстройство женского сексуального возбуждения и вагинальная атрофия, а также других сердечно-сосудистых расстройств; они также потенциально пригодны для предупреждения, сдерживания развития и лечения липидных расстройств.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0010] Настоящее изобретение относится к соединениям в соответствии с Формулой I' или их фармацевтически приемлемым солям,



Формула I'

где X^1 выбран из N, CH, C(C_{1-4} алкил), C(C_{1-4} галогеналкил), CCl и CF;

X^2 независимо выбран из N или C;

W либо

i) отсутствует, при этом J^B непосредственно связан с атомом углерода, имеющим две группы J, каждый J независимо выбран из водорода или метила, n равен 1, и J^B представляет собой C_{1-7} алкильную цепь, необязательно замещенную до 9 атомов фтора; где одно звено $–CH_2–$ указанной C_{1-7} алкильной цепи может быть необязательно заменено на –O– или –S–.

ii) представляет собой кольцо B, которое представляет собой фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O или S; где если указанное кольцо B представляет собой фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, то каждый J представляет собой водород; n представляет собой целое число, выбранное из 0-3; и каждый J^B независимо выбран из галогена, −CN, C_{1-6} алифатической, $-OR^B$ или C_{3-8} циклоалифатической группы; где каждая указанная C_{1-6} алифатическая и каждая указанная C_{3-8} циклоалифатическая группа необязательно и независимо замещена до 3 групп R^3; каждый R^B независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической или C_{3-8} циклоалифатической группы; где каждый указанный R^B, который представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, и каждый указанный R^B, который представляет собой C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, необязательно и независимо замещен до 3 групп R^{3a};

каждый R^3 независимо выбран из галогена, −CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, −O(C_{1-4} алкил) или −O(C_{1-4} галогеналкил);

каждый R^{3a} независимо выбран из галогена, −CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, −O(C_{1-4} алкил) или −O(C_{1-4} галогеналкил);

o представляет собой целое число, выбранное из 1-3;

каждый J^D независимо выбран из J^A, галогена, −CN, $-NO_2$, $-OR^D$, $-SR^D$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-OC(O)R^D$, $-C(O)N(R^D)_2$, $-N(R^D)_2$, $-N(R^d)C(O)R^D$, $-N(R^d)C(O)OR^D$, –

$N(R^d)C(O)N(R^D)_2$, $-OC(O)N(R^D)_2$, $-SO_2R^D$, $-SO_2N(R^D)_2$, $-N(R^d)SO_2R^D$, C_{1-6} алифатической группы, –(C_{1-6} алифатическая группа)-R^D, C_{3-8} циклоалифатического кольца, 6-10-членного арильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца или 5-10-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-10-членное гетероарильное кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S; и где каждая указанная C_{1-6} алифатическая группа, каждая указанная C_{1-6} алифатическая часть фрагмента –(C_{1-6} алифатическая группа)-R^D, каждое указанное C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, каждое указанное 6-10-членное арильное кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-10-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 5 групп R^{5d}, где по меньшей мере один J^D не является водородом;

J^A выбран из водорода, галогена, метила, гидроксила, метокси, трифторметила, трифторметокси или $-NR^aR^b$; где R^a и R^b, каждый независимо, выбраны из водорода C_{1-6} алкила или 3-6-членного циклоалкильного кольца; или где R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо, необязательно содержащее до двух дополнительных гетероатомов, выбранных из N, O и S; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 6 атомами фтора;

каждый R^D независимо выбран из водорода C_{1-6} алифатической группы, –(C_{1-6} алифатическая группа)-R^f, C_{3-8} циклоалифатического кольца, 4-10-членного гетероциклического кольца, фенила или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-10-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S; и где каждая указанная C_{1-6} алифатическая группа, каждая указанная C_{1-6} алифатическая часть фрагмента –(C_{1-6} алифатическая группа)-R^f, каждое указанное C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, каждое указанное 4-10-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 5 групп R^{5a}; где если любой R^D представляет собой одну из C_{1-6} алифатической группы или группы –(C_{1-6} алифатическая группа)-R^f, то одно или два звена $-CH_2-$, которые образуют указанную C_{1-6} алифатическую цепь могут быть необязательно заменены на группу, независимо выбранную из $-N(R^d)-$, $-CO-$ или $-O-$; при условии, что если X^1 представляет собой один из CH, C(C_{1-4} алкил), C(C_{1-4} галогеналкил), CCl или CF; X^2 представляет собой C; и по меньшей мере один J^D представляет собой $-N(R^D)_2$ и присоединен к одному из атомов углерода пиримидинового

кольца D, расположенных в орто-положении относительно двух атомов углерода указанного кольца D, то в одном из случаев R^D не является пиридином или пиримидином;

каждый R^d независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, –(C_{1-6} алифатическая группа)-R^f, C_{3-8} циклоалифатического кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенила или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S; и где каждая указанная C_{1-6} алифатическая группа, каждая указанная C_{1-6} алифатическая часть фрагмента –(C_{1-6} алифатическая группа)-R^f, каждое указанное C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 5 групп R^{5b}; где если любой R^d представляет собой одну из C_{1-6} алифатической группы или группы –(C_{1-6} алифатическая группа)-R^f, то одно или два звена $–CH_2–$, которые образуют указанные C_{1-6} алифатические цепи могут быть необязательно заменены на группу, независимо выбранную из $–N(R^d)–$, −CO− или –O–;

каждый R^f независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{3-8} циклоалифатического кольца, 4-10-членного гетероциклического кольца, фенила или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-10-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S; и где каждое указанное C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, каждое указанное 4-10-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил каждое указанное 5-6-членное гетероциклическое кольцо необязательно и независимо замещено на 5 группами R^{5c};

если J^D представляет собой $−C(O)N(R^D)_2$, $−N(R^D)_2$, $–N(R^d)C(O)N(R^D)_2$, $−OC(O)N(R^D)_2$ или $−SO_2N(R^D)_2$, то две группы R^D вместе с атомом азота, к которому присоединены указанные две группы R^D, могут образовывать 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит до 3 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, помимо атома азота, к которому присоединены указанные две группы R^D; и где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 5 групп R^5;

если J^D представляет собой $–N(R^d)C(O)R^D$, то группа R^D вместе с атомом углерода, к которому присоединена группа R^D, с атомом азота, присоединенным к группе R^d, и с

группой R^d могут образовывать 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, помимо атома азота, к которому присоединена группа R^d; и где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 5 групп R^5;

если J^D представляет собой $–N(R^d)C(O)OR^D$, то группа R^D вместе с атомом азота, присоединенным к группе R^D, с атомом углерода части –C(O)– группы $–N(R^d)C(O)OR^D$, с атомом азота, присоединенным к группе R^d, и с указанной группой R^d могут образовывать 4-8-членное гетероциклическое кольцо; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо необязательно содержит до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и необязательно и дополнительно замещено до 5 групп R^5;

если J^D представляет собой $–N(R^d)C(O)N(R^D)_2$, то одна из групп R^D, присоединенных к атому азота, вместе с указанным атомом азота и с атомом N, присоединенным к группе R^d, и указанной группой R^d могут образовывать 4-8-членное гетероциклическое кольцо; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо необязательно содержит до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и необязательно и независимо замещено до 5 групп R^5;

если J^D представляет собой $–N(R^d)SO_2R^D$, то группа R^D вместе с атомом серы, присоединенным к группе R^D, с атомом азота, присоединенным к группе R^d, и с указанной группой R^d могут быть объединены с образованием 4-8-членного гетероциклического кольца; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо необязательно содержит до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и необязательно и независимо замещено до 5 групп R^5;

каждый R^5 независимо выбран из галогена, $–CN$, C_{1-6} алкила, $–(C_{1-6}$ алкил$)-R^6$, $–OR^6$, $–SR^6$, $–COR^6$, $–OC(O)R^6$, $–C(O)OR^6$, $–C(O)N(R^6)_2$, $–C(O)N(R^6)SO_2R^6$, $–N(R^6)C(O)R^6$, $–N(R^6)C(O)OR^6$, $–N(R^6)C(O)N(R^6)_2$, $–N(R^6)_2$, $–SO_2R^6$, $–SO_2OH$, $–SO_2NHOH$, $–SO_2N(R^6)_2$, $–SO_2N(R^6)COOR^6$, $–SO_2N(R^6)C(O)R^6$, $–N(R^6)SO_2R^6$, $–(C=O)NHOR^6$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксогруппы или бициклической группы; где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкильная часть фрагмента $–(C_{1-6}$ алкил$)-R^6$, C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, бензильная

или фенильная группа необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, −OH, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, −CN, −COOH, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо; где указанная бициклическая группа содержит первое кольцо и второе кольцо в конденсированной или мостиковой взаимосвязи, указанное первое кольцо представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное второе кольцо представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O или S; и где указанная бициклическая группа необязательно и независимо замещена до шести группами галогена, C_{1-4} алкила, −OH, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, −CN, −COOH, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо;

две группы R^5, присоединенные к одному или разным атомам J^D, вместе с указанным атомом или атомами, к которым они присоединены, могут необязательно образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, что приводит к образованию бициклической системы, в которой два кольца указанной бициклической системы находятся в спиро, конденсированной или мостиковой взаимосвязи, где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил), −C(O)OH, $-NR(CO)O(C_{1-4}$ алкил), $-CONH_2$, −OH или галогена; где R представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

каждый R^{5a} и каждый R^{5b} независимо выбран из галогена, −CN, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}$ алкил$)R^{6a}$, $-OR^{6a}$, $-SR^{6a}$, $-COR^{6a}$, $-OC(O)R^{6a}$, $-C(O)OR^{6a}$, $-C(O)N(R^{6a})_2$, $-C(O)N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)OR^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})_2$, $-N(R^{6a})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^{6a})_2$, $-SO_2N(R^{6a})COOR^{6a}$, $-SO_2N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-(C=O)NHOR^{6a}$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксогруппы или бициклической группы; где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкильная часть фрагмента $-(C_{1-6}$ алкил$)R^{6a}$, C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-

членное гетероарильное кольцо, бензильная или фенильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, −OH, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, −CN, −COOH, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо; где указанная бициклическая группа содержит первое кольцо и второе кольцо в конденсированной или мостиковой взаимосвязи, указанное первое кольцо представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное второе кольцо представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O или S; и где указанная бициклическая группа необязательно и независимо замещена до шести группами галогена, C_{1-4} алкила, −OH, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, −CN, −COOH, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо;

две группы R^{5a} или две группы R^{5b}, присоединенные к одному или разным атомам R^D или R^d, соответственно, вместе с указанным атомом или атомами, к которым они присоединены, могут необязательно образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо с образованием бициклической системы, в которой два кольца указанной бициклической системы находятся в спиро, конденсированной или мостиковой взаимосвязи относительно друг друга; где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил), −C(O)OH, $-C(O)NH_2$, $-NR(CO)O(C_{1-4}$ алкил), −OH или галогена; где R представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

каждый R^{5c} независимо выбран из галогена, −CN, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}$ алкил)-R^{6b}, $-OR^{6b}$, $-SR^{6b}$, $-COR^{6b}$, $-OC(O)R^{6b}$, $-C(O)OR^{6b}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-C(O)N(R^{6b})SO_2R^{6b}$, $-N(R^{6b})C(O)R^{6b}$, $-N(R^{6b})C(O)OR^{6b}$, $-N(R^{6b})C(O)N(R^{6b})_2$, $-N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6b}$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^{6b})_2$, $-SO_2N(R^{6b})COOR^{6b}$, $-SO_2N(R^{6b})C(O)R^{6b}$, $-N(R^{6b})SO_2R^{6b}$, $-(C=O)NHOR^{6b}$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксогруппы или бициклической группы; где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо и каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо

выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкильная часть указанного фрагмента $-(C_{1-6}$ алкил)-R^{6b}, каждое указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, каждый указанный бензил и каждая указанная фенильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил)$_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо; где указанная бициклическая группа содержит первое кольцо и второе кольцо в конденсированной или мостиковой взаимосвязи, указанное первое кольцо представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное второе кольцо представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O или S; и где указанная бициклическая группа необязательно и независимо замещена до шести группами галогена, C_{1-4} алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил)$_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо;

две группы R^{5c}, присоединенные к одному или разным атомам R^f, вместе с указанным атомом или атомами, к которым они присоединены, могут необязательно образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, что приводит к образованию бициклической системы, в которой два кольца указанной бициклической системы находятся в спиро, конденсированной или мостиковой взаимосвязи относительно друг друга; где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)OH$, $-CONH_2$, $-NR(CO)O(C_{1-4}$ алкил), $-OH$ или галогена; где R представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

каждый R^{5d} независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}$ алкил)-R^6, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)C(O)R^6$, $-N(R^6)C(O)OR^6$, $-N(R^6)C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)_2$, $-SO_2R^6$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^6)COR^6$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-N(R^6)SO_2R^6$, C_{7-12} аралкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила или

оксогруппы; где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкильная часть фрагмента $-(C_{1-6}$ алкил)-R^6, C_{7-12} аралкил, C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или фенильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} (галогеналкил), $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил)$_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо;

две группы R^{5d}, присоединенные к одному или разным атомам J^D, вместе с указанным атомом или атомами J^D, к которым они присоединены, могут необязательно образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, что приводит к образованию бициклической системы, в которой два кольца указанной бициклической системы находятся в спиро, конденсированной или мостиковой взаимосвязи относительно друг друга; где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)OH$, $-NR(CO)O(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)NH_2$, $-OH$ или галогена; где R представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

каждый R^6 независимо выбран из водорода C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил)$_2$, $-CN$, $-COOH$, $-C(O)NH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо, где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

каждый R^{6a} независимо выбран из водорода C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил)$_2$, $-CN$, $-COOH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(C_{1-6}$ алкил)$_2$, $-C(O)NH(C_{1-6}$ алкил), $-C(O)N(C_{1-6}$ галогеналкил)$_2$, $-C(O)NH(C_{1-6}$ галогеналкил), $C(O)N(C_{1-6}$ алкил)(C_{1-6} галогеналкил), $-COO(C_{1-6}$ алкил), $-COO(C_{1-6}$ галогеналкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо, где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

каждый R^{6b} независимо выбран из водорода C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил)$_2$, $-CN$, $-COOH$, $-C(O)NH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо, где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; где

две группы R^6, связанные с одним атомом азота R^5 или R^{5d}, вместе с указанным атомом азота R^5 или R^{5d}, соответственно могут образовывать 5-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 5-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

две группы R^{6a}, связанные с атомом азота R^{5a} или R^{5b}, вместе с указанным атомом азота могут образовывать 5-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 5-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

две группы R^{6b}, связанные с атомом азота R^{5c}, вместе с указанным атомом азота могут образовывать 5-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 5-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

две группы J^D, присоединенные к двум вицинальным атомам кольца D, взятые вместе с указанными двумя вицинальными атомами кольца D, могут образовывать 5-7-членный гетероцикл или 5-членное гетероарильное кольцо, которое конденсировано с кольцом D; где указанный 5-7-членный гетероцикл или указанный 5-членный кольцевой гетероарил содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанный 5-7-членный гетероцикл или указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп оксо или $-(Y)-R^9$;

где Y либо отсутствует, либо представляет собой связь в форме C_{1-6} алкильной цепи, необязательно замещенную до 6 группами фтора; и где если Y представляет собой указанную C_{1-6} алкильную цепь, то до 3 метиленовых звеньев указанной алкильной цепи могут быть заменены на группу, выбранную из –O–, –C(O) – или –N((Y)-R^{90})–, где

i) если Y отсутствует, то каждый R^{90} независимо выбран из водорода, $-COR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2N(R^{10})_2$, $-SO_2N(R^{10})COOR^{10}$, $-SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-(C=O)NHOR^{10}$, C_{3-6} циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенильного кольца или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членное гетероарильное кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где каждое указанное C_{3-6} циклоалкильное кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп R^{11}; и

ii) если Y присутствует, то каждый R^{90} независимо выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-OR^{10}$, $-COR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})_2$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2N(R^{10})_2$, $-SO_2N(R^{10})COOR^{10}$, $-SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-(C=O)NHOR^{10}$, C_{3-6} циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенильного кольца или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членное гетероарильное кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где каждое указанное C_{3-6}

циклоалкильное кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп R^{11};

каждый R^9 независимо выбран из водорода, галогена, −CN, $-OR^{10}$, $-COR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})_2$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2N(R^{10})_2$, $-SO_2N(R^{10})COOR^{10}$, $-SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-(C=O)NHOR^{10}$, C_{3-6} циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенильного кольца или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членное гетероарильное кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где каждое указанное C_{3-6} циклоалкильное кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп R^{11};

каждый R^{10} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}$ алкил)-R^{13}, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкильная часть указанного фрагмента $-(C_{1-6}$ алкил)-R^{13}, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп R^{11a};

каждый R^{13} независимо выбран из фенила, бензила, C_{3-6} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп R^{11b};

каждый R^{11} независимо выбран из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, $-CN$, $-OR^{12}$, $-COR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, $-SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{12})_2$ или $-N(R^{12})SO_2R^{12}$; где каждый указанный C_{1-6} алкил необязательно и независимо замещен до 6 группами фтора и/или 3 группами R^{12};

каждый R^{11a} независимо выбран из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, $-CN$, $-OR^{12}$, $-COR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, $-SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{12})_2$ или $-N(R^{12})SO_2R^{12}$; где каждый указанный C_{1-6} алкил необязательно и независимо замещен до 6 группами фтора и/или 3 группами R^{12}; и

каждый R^{11b} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, оксо, $-CN$, $-OR^{12}$, $-COR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, $-SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{12})_2$ или $-N(R^{12})SO_2R^{12}$; где каждый указанный C_{1-6} алкил необязательно и независимо замещен до 6 группами фтора и/или 3 группами R^{12};

каждый R^{12} выбран из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} (фторалкил), $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил)$_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ фторалкил) или оксо.

R^C либо

i) представляет собой кольцо C; либо

ii) выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}$ алкил)-R^N, $-COR^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)_2$, $-SO_2R^7$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)SO_2R^7$, $-SO_2N(R^7)COOR^7$, $-SO_2N(R^7)C(O)R^7$ или $-N(R^7)SO_2R^7$; где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждая C_{1-6} алкильная часть указанного $-(C_{1-6}$ алкил)-R^N необязательно и независимо замещена до 6 группами фтора и до 2 группами $-CN$, $-OR^8$, оксо, $-N(R^8)_2$, $-N(R^8)C(O)R^8$, $-N(R^8)C(O)OR^8$, $-N(R^8)C(O)N(R^8)_2$, $-SO_2R^8$, $-SO_2N(R^8)_2$, $-NHOR^8$, $-SO_2N(R^8)COOR^8$, $-SO_2N(R^8)C(O)R^8$, $-N(R^8)SO_2R^8$;

где каждый R^7 независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, фенила, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо;

каждый R^8 независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо;

каждый R^N независимо выбран из фенильного кольца, моноциклического 5- или 6-членного гетероарильного кольца, моноциклического C_{3-6} циклоалифатического кольца или моноциклического 4-6-членного гетероцикла; где указанное моноциклическое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или указанный моноциклический 4-6-членный гетероцикл содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S; где указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо не представляет собой 1,3,5-триазинильное кольцо; и где указанный фенил, указанное моноциклическое 5-6-членное гетероарильное кольцо, указанное моноциклическое C_{3-6} циклоалифатическое кольцо или указанный моноциклический 4-6-членный гетероцикл необязательно и независимо замещен до 6 группами фтора и/или до 3 групп J^M;

каждый J^M независимо выбран из $-CN$, C_{1-6} алифатической группы, $-OR^M$, $-SR^M$, $-N(R^M)_2$, C_{3-8} циклоалифатического кольца или 4-8-членного гетероциклического кольца; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S; где каждая указанная C_{1-6} алифатическая группа,

каждое указанное C_{3-8} циклоалифатическое кольцо и каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп R^{7c};

каждый R^M независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, C_{3-8} циклоалифатического кольца или 4-8-членного гетероциклического кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S; и где

кольцо C представляет собой фенильное кольцо, моноциклическое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, бициклическое 8-10-членное гетероарильное кольцо, моноциклическое 3-10-членное циклоалифатическое кольцо или моноциклический 4-10-членный гетероцикл; где указанное моноциклическое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, указанное бициклическое 8-10-членное гетероарильное кольцо или указанный моноциклический 4-10-членный гетероцикл содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S; где указанное моноциклическое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо не представляет собой 1,3,5-триазинильное кольцо; и где указанный фенил, моноциклическое 5-6-членное гетероарильное кольцо, бициклическое 8-10-членное гетероарильное кольцо, моноциклическое 3-10-членное циклоалифатическое кольцо или моноциклический 4-10-членный гетероцикл необязательно и независимо замещен до p группами $J^{C'}$; где p равен 0 или представляет собой целое число от 1 до 3.

каждый $J^{C'}$ независимо выбран из галогена, $-CN$, $-NO_2$, C_{1-6} алифатической группы, $-OR^H$, $-SR^H$, $-N(R^H)_2$, C_{3-8} циклоалифатического кольца или 4-8-членного гетероциклического кольца; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S; где каждая указанная C_{1-6} алифатическая группа, каждая указанное C_{3-8} циклоалифатическое кольцо и каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп R^{7d}; или

альтернативно, две группы $J^{C'}$, присоединенные к двум вицинальным атомам кольца C, взятые вместе с указанными двумя вицинальными атомами кольца C, образуют 5-7-членный гетероцикл, который представляет собой новое кольцо, конденсированное с кольцом C; где указанный 5-7-членный гетероцикл содержит от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

каждый R^H независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, C_{3-8} циклоалифатического кольца или 4-8-членного гетероциклического кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S; альтернативно, две группы R^H, связанные с одним атомом азота $-N(R^H)_2$, вместе с указанным атомом азота $-N(R^H)_2$ образуют 4-8-членное

гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

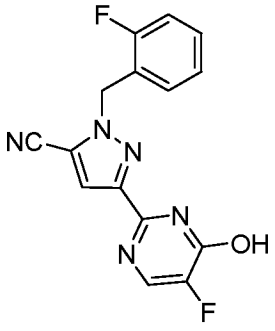
каждый R^{7c} независимо выбран из водорода, галогена, −CN, $-NO_2$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, $-OR^{8b}$, $-SR^{8b}$, $-N(R^{8b})_2$, −C(O)O(C_{1-4} алкил), −C(O)OH, −NR(CO)CO(C_{1-4} алкил) или оксогруппы; где каждая указанная циклоалкильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена;

каждый R^{7d} независимо выбран из водорода, галогена, −CN, $-NO_2$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, $-OR^{8c}$, $-SR^{8c}$, $-N(R^{8c})_2$ или оксогруппы; где каждая указанная циклоалкильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена;

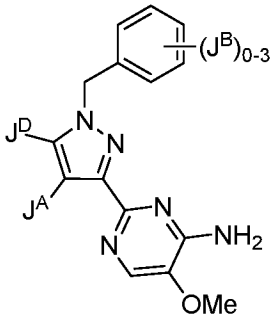
каждый R^{8b} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, −OH, $-NH_2$, −NH(C_{1-4} алкил), −N(C_{1-4} алкил)$_2$, −CN, −COOH, −COO(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} галогеналкил) или оксо;

каждый R^{8c} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, −OH, $-NH_2$, −NH(C_{1-4} алкил), −N(C_{1-4} алкил)$_2$, −CN, −COOH, −COO(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} галогеналкил) или оксо;

при условии, что соединение не является соединением, изображенным ниже:

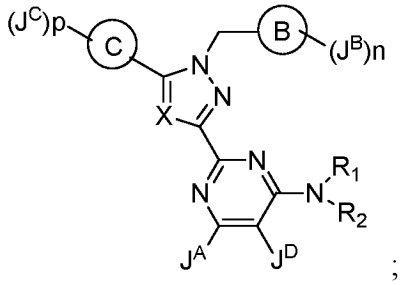


; и



; где J^D представляет собой либо этилен, либо $–N(Me)_2$; J^A представляет собой либо водород, либо метил; и J^B представляет собой либо фтор, либо C_{1-2} алкокси.

[0011] Настоящее изобретение относится также к соединениям в соответствии с Формулой I или их фармацевтически приемлемым солям,



;

Формула I

где:

X выбран из N, CH, $C(C_{1-4}$ алкил), $C(C_{1-4}$ галогеналкил), CCl и CF;

кольцо B представляет собой фенил или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 кольцевых атома азота, или кольцо B представляет собой тиофен;

n равно 0 или представляет собой целое число, выбранное из 1-3;

каждый J^B независимо выбран из галогена, $–CN$, C_{1-6} алифатической группы, $–OR^B$ или C_{3-8} циклоалифатического кольца; где каждая указанная C_{1-6} алифатическая группа и каждая указанная C_{3-8} циклоалифатическая группа необязательно замещена до 3 групп галогена;

каждый R^B независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы или C_{3-8} циклоалифатического кольца; где каждый указанный R^B, который представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, и каждый указанный R^B, который представляет собой C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, необязательно замещен до 3 групп галогена;

J^A выбран из водорода, галогена, метила, метокси, трифторметила, трифторметокси или $–NR^aR^b$, где R^a и R^b, каждый независимо, выбраны из водорода, C_{1-6} алкила или 3-6-циклоалкильного кольца;

J^D отсутствует или выбран из галогена, $–CN$, $–CF_3$, метокси, трифторметокси, нитро, амина или метила;

R^1 и R^2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит, помимо указанного атома азота, до 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и необязательно замещено до 5 групп R^5; или

альтернативно, R^1 и R^2, каждый независимо, выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарила или C_{1-6} алкил–R^Y; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-8-членная гетероциклическая кольцевая группа или 5- или 6-членный гетероарил и C_{1-6} алкильная часть указанного C_{1-6} алкил–R^Y необязательно и независимо замещена до 5 групп R^{5a}; при условии, что R^1 и R^2 никогда одновременно не являются водородом; и при условии, что если X представляет собой один из CH, C(C_{1-4} алкил), C(C_{1-4} галогеналкил), CCl или CF, то один из R^1 и R^2 не является пиридином или пиримидином; или

альтернативно, J^D и один из R^1 или R^2 могут образовывать 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее до двух гетероатомов, выбранных из O, N и S, и необязательно замещенное до 3 групп оксо или –(Y)–R^9;

где Y либо отсутствует, либо представляет собой связь в форме C_{1-6} алкильной цепи, необязательно замещенной до 6 группами фтора;

каждый R^9 независимо выбран из водорода, фтора, –CN, –OR^{10}, –SR^{10}, –COR^{10}, –$OC(O)R^{10}$, –$C(O)OR^{10}$, –$C(O)N(R^{10})_2$, –$C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}$, –$N(R^{10})C(O)R^{10}$, –$N(R^{10})C(O)OR^{10}$, –$N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, –$N(R^{10})_2$, –SO_2R^{10}, –$SO_2N(R^{10})_2$, –$SO_2N(R^{10})COOR^{10}$, –$SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$, –$N(R^{10})SO_2R^{10}$, –$(C=O)NHOR^{10}$, C_{3-6} циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членное гетероароматическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где каждое указанное C_{3-6} циклоалкильное кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-6-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено до 3 групп R^{11};

каждый R^{11} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, –CN, –OR^{12}, –SR^{12}, –COR^{12}, –$OC(O)R^{12}$, –$C(O)OR^{12}$, –$C(O)N(R^{12})_2$, –$C(O)N(R^{12})SO_2R^{12}$, –$N(R^{12})C(O)R^{12}$, –$N(R^{12})C(O)OR^{12}$, –$N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$, –$N(R^{12})_2$, –SO_2R^{12}, –$SO_2N(R^{12})_2$,

$-SO_2N(R^{12})COOR^{12}$, $-SO_2N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})SO_2R^{12}$ и $-N=OR^{12}$; где каждый указанный C_{1-6} алкил необязательно и независимо замещен до 3 групп фтора, –OH, –O(C_{1-4} алкил), фенила и –O(C_{1-4} фторалкил)

где каждый R^{10} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} (фторалкил), $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил)$_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), –O(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} фторалкил) или оксо; и

где каждый R^{12} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} (фторалкил), $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил)$_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), –O(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} фторалкил) или оксо;

R^Y выбран из C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенила или 5-6-членного гетероароматического кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членное гетероароматическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где каждое указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено до 5 групп R^{5c};

каждый R^{5c} независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-OR^{6b}$, $-SR^{6b}$, $-COR^{6b}$, $-OC(O)R^{6b}$, $-C(O)OR^{6b}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-C(O)N(R^{6b})SO_2R^{6b}$, $-N(R^{6b})C(O)R^{6b}$, $-N(R^{6b})C(O)OR^{6b}$, $-N(R^{6b})C(O)N(R^{6b})_2$, $-N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6b}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$, $-SO_2N(R^{6b})COOR^{6b}$, $-SO_2N(R^{6b})C(O)R^{6b}$, $-N(R^{6b})SO_2R^{6b}$, $-(C=O)NHOR^{6b}$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного

гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксогруппы или бициклической группы; где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо и каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждое указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, каждый указанный бензил и каждая указанная фенильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ гелогеналкил) или оксо; где указанная бициклическая группа содержит первое кольцо и второе кольцо в конденсированной или мостиковой взаимосвязи, указанное первое кольцо представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное второе кольцо представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O или S; и где указанная бициклическая группа необязательно и независимо замещена до шести группами галогена, C_{1-4} алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо;

каждый R^{6b} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо; или

две группы R^{5c}, присоединенные к одному или разным кольцевым атомам R^Y, вместе с указанным кольцевым атомом или атомами могут образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо с образованием бициклической системы, в которой два кольца находятся в спиро, конденсированной или мостиковой взаимосвязи, где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-

членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)OH$, $-NR''(CO)CO(C_{1-4}$ алкил), $-OH$ или галогена; где R'' представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

каждый R^{5a} независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-OR^{6a}$, $-SR^{6a}$, $-COR^{6a}$, $-OC(O)R^{6a}$, $-C(O)OR^{6a}$, $-C(O)N(R^{6a})_2$, $-C(O)N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)OR^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})_2$, $-N(R^{6a})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6a})_2$, $-SO_2N(R^{6a})COOR^{6a}$, $-SO_2N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-(C=O)NHOR^{6a}$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксогруппы или бициклической группы; где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-6-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, бензил или фенильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил)$_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо; где указанная бициклическая группа содержит первое кольцо и второе кольцо в конденсированной или мостиковой взаимосвязи, указанное первое кольцо представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное второе кольцо представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O или S; и где указанная бициклическая группа необязательно и независимо замещена до шести группами галогена, C_{1-4} алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил)$_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо;

каждый R^{6a} независимо выбран из водорода C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил)$_2$, $-CN$, $-COOH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(C_{1-6}$ алкил)$_2$, $-C(O)NH(C_{1-6}$ алкил), $-C(O)N(C_{1-6}$ галогеналкил)$_2$, $-C(O)NH(C_{1-6}$ галогеналкил), $C(O)N(C_{1-6}$ алкил)(C_{1-6} галогеналкил), $-COO(C_{1-6}$ алкил), $-COO(C_{1-6}$ галогеналкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо, где каждое указанное 5- или 6-членное

гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; или

если один из R^1 или R^2 представляет собой C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5- или 6-членный гетероарил, замещенный до 5 групп R^{5a}, то две группы R^{5a}, присоединенные к одному или разным кольцевым атомам указанного R^1 или R^2, вместе с указанным атомом или атомами могут необязательно образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо с образованием бициклической системы, в которой два кольца находятся в спиро, конденсированной или мостиковой взаимосвязи, где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо содержит до двух кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено до 2 группами C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, оксо, $-(CO)CO(C_{1-4}$ алкил), $-NR'(CO)CO(C_{1-4}$ алкил) или галогена; где R' представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

каждый R^5 независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-C(O)N(R^6)SO_2R^6$, $-N(R^6)C(O)R^6$, $-N(R^6)C(O)OR^6$, $-N(R^6)C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)_2$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-SO_2N(R^6)COOR^6$, $-SO_2N(R^6)C(O)R^6$, $-N(R^6)SO_2R^6$, $-(C=O)NHOR^6$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксогруппы или бициклической группы; где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, бензил или фенильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо; где указанная бициклическая группа содержит первое кольцо и второе кольцо в конденсированной или мостиковой взаимосвязи, указанное первое кольцо представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное второе кольцо представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O или S; и где указанная бициклическая группа необязательно и независимо замещена до шести группами галогена, C_{1-4} алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$

алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо;

каждый R^6 независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, бензила C_{3-8} циклоалкильного кольца или 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо; или

если R^1 и R^2, присоединенные к атому водорода, образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, замещенное до 5 групп R^5, то две группы R^5, присоединенные к одному или разным атомам углерода указанного кольца, вместе с указанным атомом или атомами могут необязательно образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо с образованием бициклической системы, в которой два кольца указанной бициклической системы находятся в спиро, конденсированной или мостиковой взаимосвязи, где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до трех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)OH$, $-NR(CO)CO(C_{1-4}$ алкил), $-OH$ или галогена; где R представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

p представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 или 2;

кольцо C представляет собой моноциклическое 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 4 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O или S; где указанное моноциклическое 5-членное гетероарильное кольцо не является 1,3,5-триазинильным кольцом;

каждый J^C независимо выбран из галогена или C_{1-4} алифатической группы, необязательно и независимо замещенной до 3 групп C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)OH$, $-NR(CO)CO(C_{1-4}$ алкил), $-OH$ или галогена.

[0012] Настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции, содержащей соединение в соответствии с Формулой I или Формулой I' или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель. Настоящее изобретение относится также к фармацевтическому препарату или лекарственной форме, содержащей указанную фармацевтическую композицию.

[0013] В настоящем изобретении представлен также способ лечения или предупреждения заболевания, патологического состояния или расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, по отдельности или в составе комбинированной терапии, терапевтически эффективного количества соединения Формулы I или Формулы I' или его фармацевтически приемлемой соли; где указанное заболевание, патологическое состояние или расстройство представляет собой периферическое, легочное, печеночное, почечное, сердечное или цереброваскулярное/эндотелиальное расстройство или патологическое состояние, мочеполовое/гинекологическое или половое расстройство или патологическое состояние, тромбоэмболическое заболевание, фибротическое расстройство, легочное или респираторное расстройство, почечное или печеночное расстройство, расстройство зрения, расстройство слуха, расстройство ЦНС, расстройство кровообращения, местное или кожное расстройство, метаболическое расстройство, атеросклероз, заживление ран или липидное расстройство, на которое благоприятно влияет стимуляция sGC или повышение концентрации NO или cGMP.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0014] Далее сделана подробная ссылка на некоторые варианты реализации настоящего изобретения, примеры которых иллюстрированы сопровождающими структурами формул. Несмотря на то, что настоящее изобретение описано в отношении нумерованных вариантов реализации, следует понимать, что они не предназначены для ограничения настоящего изобретения указанными вариантами реализации. Вместо этого настоящее изобретение охватывает все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в границы объема настоящего изобретения, определенные формулой изобретения. Настоящее изобретение не ограничено способами и материалами, описанными в настоящем документе, а могут включать любые способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в настоящем документе, которые могут быть использованы при практическом осуществлении настоящего изобретения. Если один или более из включенных литературных источников, патентов или аналогичных материалов отличаются или противоречат настоящей заявке, включая, но не ограничиваясь ими,

определенные термины, применение терминов, описанные технологии или т.п., то следует руководствоваться настоящей заявкой.

Определения и общая терминология

[0015] Для целей настоящего описания химические элементы обозначены в соответствии с периодической таблицей элементов, версия CAS, и книгой Handbook of Chemistry and Physics, 75-ое изд., 1994. Дополнительно, общие принципы органической химии описаны в публикации "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Саусалито: 1999, и "March's Advanced Organic Chemistry", 5-ое изд., под ред. Smith, M. B. и March, J., John Wiley & Sons, Нью-Йорк: 2001, которые в полном объеме включены в настоящий документ посредством ссылки.

[0016] Как описано в настоящем документе, соединения Формулы I могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, как показано в общих чертах ниже, или на примере конкретных классов, подклассов и частиц по настоящему изобретению. Выражение «необязательно замещенный» используется взаимозаменяемо с выражением «замещенный или незамещенный». В общем, термин «замещенный» относится к замене одного или более водородных радикалов в данной структуре радикалом указанного заместителя. Если не указано иное, необязательно замещенная группа может иметь заместитель в каждом замещаемом положении группы. При возможности замещения более одного положения в данной структуре более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместитель в каждом положении может быть одинаковым или различным, если не указано иное. Специалистам в данной области техники понятно, что такие группы как -H, галоген, $-NO_2$, -CN, -OH, $-NH_2$ или $-OCF_3$ не могут быть замещены.

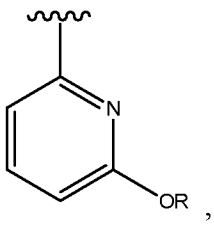
[0017] Выражение «до», используемое в настоящем документе, относится к нулю или любому целому числу, равному или меньшему числа, указанного после него. Например, «до 3» означает любое значение 0, 1, 2 или 3. Как описано в настоящем документе, указанный числовой диапазон атомов включает любое целое число в его пределах. Например, группа, содержащая 1-4 атома, может иметь 1, 2, 3 или 4 атома. Если какая-либо переменная встречается в любом положении более одного раза, ее определение в каждом случае не зависит от любого другого случая.

[0018] Выбор заместителей и комбинаций, предусмотренных настоящим описанием, должен быть таким, чтобы он приводил к образованию стабильных или химически возможных соединений. Такие варианты и комбинации будут очевидны специалистам в данной области техники и могут быть определены без излишнего экспериментирования. При использовании в настоящем документе термин «стабильные» относится к соединениям, которые по существу не изменяются при воздействии на них

условий производства, обнаружения, и, в некоторых вариантах реализации, их выделения, очистки и применения для одной или более целей, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации стабильным соединением является соединение, которое по существу не изменяется при хранении при температуре 25 °C или менее, в отсутствие влаги или других химически активных условий, в течение по меньшей мере недели. Химически возможное соединение представляет собой соединение, которое может быть получено специалистом в данной области техники на основании описания, представленного в данном документе, дополненного при необходимости релевантными знаниями в данной области.

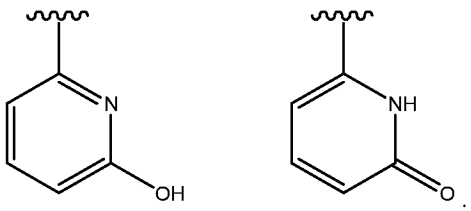
[0019] Соединение, такое как соединения Формулы I или другие соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в свободной форме (например, аморфной форме или в кристаллической форме, или полиморфной форме). При определенных условиях соединения могут также образовывать со-формы. При использовании в настоящем документе термин «со-форма» является синонимом термина «многокомпонентная кристаллическая форма». Если один из компонентов в со-форме явно отдает протон другому компоненту, полученную со-форму называют «солью». Образование соли определяют по тому, насколько велика разность pK между участниками, образующими смесь. Для целей данного описания соединения включают фармацевтически приемлемые соли, даже если термин «фармацевтически приемлемые соли» не указан в явной форме.

[0020] Даже если специально изображен или назван только один из изомеров, структуры, представленные в настоящем документе, включают также все стереоизомерные (например, энантиомерные, диастереомерные, атропоизомерные и цис-транс-изомерные) формы структуры; например, конфигурации *R* и *S* для каждого асимметричного центра, конфигурации *Ra* и *Sa* для каждой асимметричной оси, конфигурации двойной связи *(Z)* и *(E)* и *цис* и *транс* конформационные изомеры. Следовательно, отдельные стереохимические изомеры, а также рацематы и смеси энантиомеров, диастереомеров и *цис-транс* изомеров (двойной связи или конформационные) представленных соединений входят в границы объема настоящего изобретения. Если не указано иное, в границы объема настоящего изобретения входят также все таутомерные формы соединений по настоящему описанию. В качестве примера, если заместитель изображен следующим образом:



,

где R может быть водородом, то он включает соединения, представленные ниже:



[0021] Настоящее изобретение также охватывает меченные изотопами соединения, которые идентичны соединениям, описанным в настоящем документе, за исключением того, что один или более атомов заменены атомами, имеющими атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе. Все изотопы любого конкретного атома или элемента считаются входящими в границы объема соединений по настоящему изобретению и их применения. Иллюстративные изотопы, которые могут быть внедрены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I и ^{125}I, соответственно. Некоторые меченные изотопами соединения по настоящему изобретению (например, соединения, меченные ^{3}H и ^{14}C) пригодны в анализах распределения соединения и/или субстрата в тканях. Изотопы трития (т.е. ^{3}H) и изотопы углерода-14 (т.е. ^{14}C) пригодны благодаря простоте их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ^{2}H), может давать определенные терапевтические преимущества в результате более высокой метаболической стабильности (например, увеличению периода полувыведения in vivo или снижению необходимых доз) и, следовательно, могут быть предпочтительным в некоторых условиях. Позитронно-активные изотопы, такие как ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C и ^{18}F, пригодны для исследований позитрон-эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения занятости рецептора субстратом. Меченные изотопами соединения по настоящему изобретению в общем случае могут быть получены в соответствии со способами, аналогичными тем, которые описаны на Схемах и/или в Примерах, представленных ниже, путем замены реагента без изотопной метки на меченный изотопами реагент.

[0022] Термин «алифатический» или «алифатическая группа», используемый в настоящем документе, означает линейную (т.е. неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая полностью насыщена или содержит одну или более единиц ненасыщенности. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-20 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алифатические группы содержат 1-10 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-8 алифатических атомов углерода. В других

вариантах реализации алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-4 алифатических атома углерода, а в других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-3 алифатических атома углерода. Подходящие алифатические группы включают, но не ограничиваются ими, линейные или разветвленные, замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные или алкинильные группы. Конкретные примеры алифатических групп включают, но не ограничиваются ими: метил, этил, пропил, бутил, изопропил, изобутил, винил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, бутенил, пропаргил, ацетилен и т.п. Для полного понимания, термин «алифатическая цепь» может быть использован взаимозаменяемо с термином «алифатический» или «алифатическая группа».

[0023] Термин «алкил», используемый в настоящем документе, относится к насыщенному линейному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу. Если не указано иное, алкильная группа содержит 1-20 атомов углерода (например, 1-20 атомов углерода, 1-10 атомов углерода, 1-8 атомов углерода, 1-6 атомов углерода, 1-4 атома углерода или 1-3 атома углерода). Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, *н*-пропил, изопропил, *н*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил, гексил, гептил, октил и т.п.

[0024] Термин «алкенил» относится к линейному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу с по меньшей мере одним сайтом ненасыщенности, т.е. углерод-углеродной sp^2 двойной связью, при этом алкенильный радикал включает радикалы, имеющие «цис» и «транс» ориентации или, альтернативно, «E» и «Z» ориентации. Если не указано иное, алкенильные группы содержат 2-20 атомов углерода (например, 2-20 атомов углерода, 2-10 атомов углерода, 2-8 атомов углерода, 2-6 атомов углерода, 2-4 атома углерода или 2-3 атома углерода). Примеры включают, но не ограничиваются ими, винил, аллил и т.п.

[0025] Термин «алкинил» относится к линейному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу с по меньшей мере одним сайтом ненасыщенности, т.е. углерод-углеродной sp тройной связью. Если не указано иное, алкинильная группа содержит 2-20 атомов углерода (например, 2-20 атомов углерода, 2-10 атомов углерода, 2-8 атомов углерода, 2-6 атомов углерода, 2-4 атома углерода или 2-3 атома углерода). Примеры включают, но не ограничиваются ими, этинил, пропинил и т.п.

[0026] Термин «карбоциклический» относится к кольцевой системе, образованной только атомами углерода и водорода. Если не указано иное, в данном описании карбоцикл используется как синоним «неароматического карбоцикла» или «циклоалифатической» группы. В некоторых случаях указанный термин может быть

использован в выражении «ароматический карбоцикл», и в этом случае он относится к «арильной группе», как определено ниже.

[0027] Термин «циклоалифатический» (или «неароматический карбоцикл», «неароматический карбоциклил», «неароматический карбоциклический») относится к циклическому углеводороду, который является полностью насыщен или который содержит одну или более единиц ненасыщенности, но который не является ароматическим, и имеет одну точку присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, циклоалифатическая группа может быть моноциклической, бициклической, трициклической, конденсированной, спирокольцевой или мостиковой. В одном из вариантов реализации изобретения термин «циклоалифатический» относится к моноциклическому C_3-C_{12} углеводороду или бициклическому C_7-C_{12} углеводороду. В некоторых вариантах реализации любое отдельное кольцо в бициклической или трициклической кольцевой системе содержит 3-7 членов. Подходящие циклоалифатические группы включают, но не ограничиваются ими, циклоалкил, циклоалкенил, и циклоалкинил. Примеры алифатических групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил, норборнил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил, циклододецил и т.п.

[0028] Термин «циклоалифатический» также включает полициклические кольцевые системы, в которых неароматическое карбоциклическое кольцо может быть «конденсировано» с одним или более ароматическими или неароматическими карбоциклическими или гетероциклическими кольцами или их комбинациями, при условии, что радикал или точка присоединения находится в неароматическом карбоциклическом кольце.

[0029] «Циклоалкил» при использовании в настоящем документе относится к кольцевой системе, которая полностью насыщена и которая имеет одну точку присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, циклоалкильная группа может быть моноциклической, бициклической, трициклической, конденсированной, спирокольцевой или мостиковой. В одном из вариантов реализации изобретения термин «циклоалкил» относится к моноциклическому C_3-C_{12} насыщенному углеводороду или бициклическому C_7-C_{12} насыщенному углеводороду. В некоторых вариантах реализации любое отдельное кольцо в бициклической или трициклической кольцевой системе содержит 3-7 членов. Подходящие циклоалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил,

циклогептенил, норборнил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил, циклододецил и т.п.

[0030] «Гетероцикл» (или «гетероциклил», или «гетероциклический») при использовании в настоящем документе относится к кольцевой системе, в которой один или более кольцевых членов представляют собой независимо выбранный гетероатом, которая является полностью насыщенной или содержит один или более сайтов ненасыщенности, но не является ароматической, и которая имеет одну точку присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, в тексте настоящего описания гетероцикл используется как синоним «неароматического гетероцикла». В некоторых случаях указанный термин может быть использован в выражении «ароматический гетероцикл», и в этом случае он относится к «гетероарильной группе», как определено ниже. Термин «гетероцикл» также включает конденсированные, спирокольцевые или мостиковые гетероциклические кольцевые системы. Если не указано иное, гетероцикл может быть моноциклическим, бициклическим или трициклическим. В некоторых вариантах реализации гетероцикл имеет 3-18 членов в кольце, в котором один или более членов кольца представляют собой гетероатом, независимо выбранный из атома кислорода, серы или азота, и где каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 кольцевых членов. В других вариантах реализации гетероцикл может быть моноциклом, имеющим 3-7 кольцевых членов (2-6 атомов углерода и 1-4 гетероатома), или бициклическим, имеющим 7-10 кольцевых членов (4-9 атомов углерода и 1-6 гетероатомов). Примеры бициклических гетероциклических кольцевых систем включают, но не ограничиваются ими: адамантил, 2-окса-бицикло[2.2.2]октил, 1-аза-бицикло[2.2.2]октил.

[0031] При использовании в настоящем документе термин «гетероцикл» включает также полициклические кольцевые системы, в которых гетероциклическое кольцо конденсировано с одним или более ароматическими или неароматическими карбоциклическими или гетероциклическими кольцами или их комбинациями, при условии, что радикал или точка присоединения находится в гетероциклическом кольце.

[0032] Примеры гетероциклических колец включают, но не ограничиваются ими, следующие моноциклы: 2-тетрагидрофуранил, 3-тетрагидрофуранил, 2-тетрагидротиофенил, 3-тетрагидротиофенил, 2-морфолино, 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; и следующие бициклы: 3-1H-бензимидазол-2-он, 3-(1-алкил)бензимидазол-2-он, индолинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, бензотиолан, бензодитиан и 1,3-дигидроимидазол-2-он.

[0033] При использовании в настоящем документе термин «арил» (как в «арильном кольце» или «арильной группе»), отдельно или как часть более крупного фрагмента, как, например, в «аралкиле», «аралкокси», «арилоксиалкиле», относится к карбоциклический кольцевой системе, в которой по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим и имеет одну точку присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, арильная группа может быть моноциклической, бициклической или трициклической и содержит 6-18 кольцевых членов. Указанный термин также включает полициклические кольцевые системы, в которых арильное кольцо конденсировано с одним или более ароматическими или неароматическими карбоциклическими или гетероциклическими кольцами или их комбинациями, при условии, что радикал или точка присоединения находится в арильном кольце. Примеры арильных колец включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил, инданил, инденил, тетралин, флуоренил и антраценил.

[0034] Термин «аралкил» относится к радикалу, имеющему арильное кольцо, замещенное алкиленовой группой, где открытый конец алкиленовой группы обеспечивает возможность связывания аралкильного радикала с другой частью соединения Формулы I. Алкиленовая группа представляет собой двухвалентную линейную или разветвленную насыщенную углеводородную группу. При использовании в настоящем документе термин «C_{7-12} аралкил» означает аралкильный радикал, в котором общее количество атомов углерода в арильном кольце и алкиленовой группе равно от 7 до 12. Примеры «аралкила» включают, но не ограничиваются ими, фенильное кольцо, замещенное C_{1-6} алкиленовой группой, например, бензил и фенилэтил, и нафтильную группу, замещенную C_{1-2} алкиленовой группой.

[0035] Термин «гетероарил» (или «гетероароматический» или «гетероарильная группа», или «ароматический гетероцикл»), используемый отдельно или как часть более крупного фрагмента, как, например, в «гетероаралкиле» или «гетероарилалкокси», относится к кольцевой системе, в которой по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим и содержит один или более гетероатомов, при этом каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 кольцевых членов, и которая имеет одну точку присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, гетероарильная кольцевая система может быть моноциклической, бициклической или трициклической и

имеет, в общем, от пяти до четырнадцати кольцевых членов. В одном из вариантов реализации изобретения все кольца в гетероарильной системе являются ароматическими. В указанное определение входят также гетероарильные радикалы, в которых гетероарильное кольцо конденсировано с одним или более ароматическими или неароматическими карбоциклическими или гетероциклическими кольцами или их комбинациями, при условии, что радикал или точка присоединения находится в гетероарильном кольце. Бициклическая 6,5-гетероароматическая система при использовании в настоящем документе, например, представляет собой шестичленное гетероароматическое кольцо, конденсированное со вторым пятичленным кольцом, при этом радикал или точка присоединения находится в шестичленном кольце.

[0036] Гетероарильные кольца включают, но не ограничиваются ими, следующие моноциклы: 2-фуранил, 3-фуранил, N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, N-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, пиридазинил (например, 3-пиридазинил), 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, тетразолил (например, 5-тетразолил), триазолил (например, 2-триазолил и 5-триазолил), 2-тиенил, 3-тиенил, пиразолил (например, 2-пиразолил), 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, пиразинил, 1,3,5-триазинил, и следующие бициклы: бензимидазолил, бензофурил, бензотиофенил, бензопиразинил, бензопиранонил, индолил (например, 2-индолил), пуринил, хинолинил (например, 2-хинолинил, 3-хинолинил, 4-хинолинил) и изохинолинил (например, 1-изохинолинил, 3-изохинолинил или 4-изохинолинил).

[0037] При использовании в настоящем документе термин «цикло» (или «циклический», или «циклический фрагмент») включает моно-, би- и трициклические кольцевые системы, в том числе циклоалифатические, гетероциклические, арильные или гетероарильые, каждая из которых определена ранее.

[0038] «Конденсированные» бициклические кольцевые системы содержат два кольца, которые имеют два общих соседних кольцевых атома.

[0039] «Мостиковые» бициклические кольцевые системы содержат два кольца, которые имеют три или четыре общих соседних кольцевых атома. При использовании в настоящем документе термин «мостик» относится к атому или цепи атомов, соединяющей две разные части молекулы. Два атома, которые связаны через мостик (как правило, но не всегда, два третичных атома углерода), называют «атомами в голове мостика». Помимо мостика, два атома в голове мостика связаны по меньшей мере

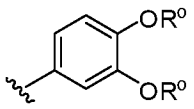
двумя отдельными атомами или цепями атомов. Примеры мостиковых бициклических кольцевых систем включают, но не ограничиваются ими, адамантанил, норборнанил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.3.1]нонил, бицикло[3.2.3]нонил, 2-окса-бицикло[2.2.2]октил, 1-аза-бицикло[2.2.2]октил, 3-аза-бицикло[3.2.1]октил и 2,6-диокса-трицикло[3.3.1.03,7]нонил. «Спиро» бициклические системы имеют только один общий кольцевой атом (обычно четвертичный атом углерода) между двумя кольцами.

[0040] Термин «кольцевой атом» относится к атому, такому как C, N, O или S, который представляет собой часть ароматического кольца, циклоалифатического кольца, гетероциклического или гетероарильного кольца. «Замещаемый кольцевой атом» представляет собой кольцевой атом углерода или азота, связанный с по меньшей мере одним атомом водорода. Указанный атом водорода может быть необязательно заменен подходящей замещающей группой. Таким образом, термин «замещаемый кольцевой атом» не включает кольцевые атомы азота или углерода, которые являются общими для двух конденсированных колец. Кроме того, «замещаемый кольцевой атом» не включает кольцевой атом углерода или азота, если на структуре показано, что они уже присоединены к одному или более фрагментам, отличным от водорода, и не существует атомов водорода, доступных для замещения.

[0041] «Гетероатом» относится к одному или более из атомов кислорода, серы, азота, фосфора или кремния, включая любую окисленную форму атома азота, серы, фосфора или кремния, кватернизованную форму любого основного атома азота или замещаемого атома азота гетероциклического или гетероарильного кольца, например N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR^+ (как в N-замещенном пирролидиниле).

[0042] В некоторых вариантах реализации изобретения два независимых случая переменной могут быть взяты вместе с атомом(-ами), с которым связана каждая переменная, с образованием 5-8-членного гетероциклического, арильного или гетероарильного кольца, или 3-8-членного циклоалифатического кольца. Иллюстративные кольца, образованные двумя независимыми случаями заместителя, взятыми вместе с атомом(-ами), с которым связана каждая переменна, включают, но не ограничиваются ими, следующие: a) два независимых случая заместителя, которые связаны с одним атомом и взяты вместе с указанным атомом с образованием кольца, при этом оба случая заместителя взяты вместе с указанным атомом, с которым они связаны, с образованием гетероциклического, гетероарильного, циклоалифатического или арильного кольца, прием полученная группа присоединена к остальной части молекулы в одной точке присоединения; и b) два независимых случая заместителя, которые связаны с разными

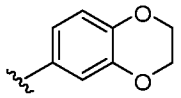
атомами и взяты вместе с обоими указанными атомами с образованием гетероциклического, гетероарильного, циклоалифатического или арильного кольца, при этом образованное кольцо имеет две точки присоединения к остальной части молекулы. Например, если фенильная группа замещена двумя случаями -OR^o, как в Формуле D1:



D_1

,

[0043] то указанные два случая -OR^o взяты вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, с образованием конденсированного 6-членного кислородсодержащего кольца, как в формуле D2:



D_2

.

[0044] Следует понимать, что могут быть образованы различные другие кольца, если два независимых случая заместителя взяты вместе с атомом(-ами), с которым связан каждый заместитель, и что примеры, подробно описанные выше, не предназначены для ограничения.

[0045] В некоторых вариантах реализации алкильная или алифатическая цепь может быть необязательно прервана другим атомом или группой. Это означает, что метиленовое звено алкильной или алифатической цепи может быть необязательно заменено указанным другим атомом или группой. Если не указано иное, необязательные замены образуют химически стабильное соединение. Необязательные прерывания могут возникать внутри цепи и/или с любого конца цепи; например, в точке(-ах) присоединения к остальной части молекулы и/или на терминальном конце. Две необязательные замены также могут быть расположены рядом друг с другом в цепи, при условии, что это приводит к образованию химически стабильного соединения. Если не указано иное, если замена или прерывание происходит в терминальном конце цепи, то атом замены связан с H на указанном терминальном конце. Например, если -$CH_2CH_2CH_3$ необязательно прерван фрагментом -O-, то полученное соединение может представлять собой -OCH_2CH_3, -CH_2OCH_3 или -CH_2CH_2OH. В другом примере, если двухвалентный линкер -$CH_2CH_2CH_2$- необязательно прерван фрагментом -O-, то полученное соединение может представлять собой -OCH_2CH_2-, -CH_2OCH_2- или -CH_2CH_2O-. Необязательные замены могут также полностью заменять все атомы углерода в цепи. Например, C_3 алифатическая группа может

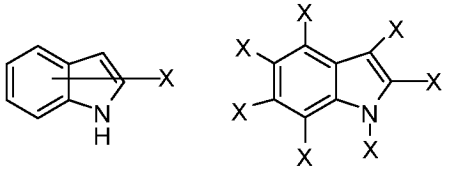
быть необязательно заменена фрагментами –N(R')-, -C(O)- и -N(R')- с образованием –N(R')C(O)N(R')- (мочевины).

[0046] Как правило, термин «вицинальные» относится к такому положению заместителей в группе, которое содержит два или более атомов углерода, при этом указанные заместители присоединены к соседним атомам углерода.

[0047] Как правило, термин «геминальные» относится к такому положению заместителей в группе, которое содержит два или более атомов углерода, при этом указанные заместители присоединены к одном атому углерода.

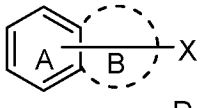
[0048] Термины «терминальное» и «внутреннее» относятся к положению группы в заместителе. Группа является терминальной, если указанная группа находится на конце заместителя, который не имеет дополнительной связи с остальной частью химической структуры. Карбоксиалкил, т.е. $R^XO(O)C$-алкил, представляет собой пример терминальной карбоксигруппы. Группа является внутренней, если указанная группа находится в середине заместителя у того конца заместителя, который связан с остальной частью химической структуры. Алкилкарбокси (например, алкил-C(O)O- или алкил-O(CO)-) и алкилкарбоксиарил (например, алкил-C(O)O-арил- или алкил-O(CO)-арил-) представляют собой примеры внутренних карбоксигрупп.

[0049] Как описано в настоящем документе, связь, изображенная от заместителя к центру одного из колец в многокольцевой системе (как показано ниже), представляет собой замещение указанным заместителем в любом замещаемом положении любого из колец в многокольцевой системе. Например, Формула D3 иллюстрирует возможное замещение в любом из положений, показанных в Формуле D4:



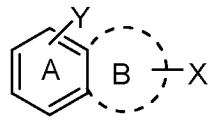
D_3 D_4

[0050] Это также относится к многокольцевым системам, конденсированным с необязательными кольцевыми системами (которые показаны пунктирными линиями). Например, в Формуле D5, X представляет собой необязательный заместитель как для кольца A, так и для кольца B.



D_5

[0051] Однако если каждое из двух кольца в многокольцевой системе имеет разные заместители, показанные от центра каждого кольца, то, если не указано иное, каждый заместитель представляет собой замещение только в том кольце, к которому он присоединен. Например, в Формуле D6, Y представляет собой необязательный заместитель только для кольца A, а X представляет собой необязательный заместитель только для кольца B.



D_6

[0052] При использовании в настоящем документе термины «алкокси» или «алкилтио» относятся к алкильной группе, определенной ранее, присоединенной к молекуле или к другой цепи или кольцу через атом кислорода («алкокси», т.е. –O–алкил) или атом серы («алкилтио», т.е. –S-алкил).

[0053] Термины C_{n-m} «алкоксиалкил», C_{n-m} «алкоксиалкенил», C_{n-m} «алкоксиалифатическая» и C_{n-m} «алкоксиалкокси» означают алкил, алкенил, алифатическую или алкокси-группу, в зависимости от обстоятельств, замещенную одной или более алкокси-группами, при этом общее количество атомов углерода алкильной и алкокси-групп, алкенильной и алкокси-групп, алифатической и алкокси-групп или алкокси и алкокси-групп, в зависимости от обстоятельств, находится в пределах от n до m. Например, C_{4-6} алкоксиалкил имеет в общем 4-6 атомов углерода, разделенных между алкильной и алкокси-частью; например, он может представлять собой $–CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2OCH_2CH_3$ или $–CH_2CH_2CH_2OCH_3$.

[0054] Если фрагменты, описанные в предыдущем абзаце, являются необязательно замещенными, они могут быть замещены в любой или обеих частях с любой стороны атома кислорода или серы. Например, необязательно замещенный C_4 алкоксиалкил может представлять собой, например, $–CH_2CH_2OCH_2(Me)CH_3$ или $–CH_2(OH)O\ CH_2CH_2CH_3$; C_5 алкоксиалкенил может представлять собой, например, $–CH{=}CHO\ CH_2CH_2CH_3$ или $–CH{=}CHCH_2OCH_2CH_3$.

[0055] Термины арилокси, арилтио, бензилокси или бензилтио относятся к арильной или бензильной группе, присоединенной к молекуле или к другой цепи или кольцо через атом кислорода («арилокси», «бензилокси», например, –O–Ph, $–OCH_2Ph$) или атом серы («арилтио», например, –S-Ph, $–S-CH_2Ph$). Кроме того, термины «арилоксиалкил», «бензилоксиалкил», «арилоксиалкенил» и «арилоксиалифатическая»

группа означают алкил, алкенил или алифатическую группу, в зависимости от обстоятельств, замещенную одной или более арилокси или бензилкси-группами, в зависимости от обстоятельств. В этом случае количество атомов для каждого арила, арилокси, алкила, алкенила или алифатической группы указано по отдельности. Так, 5-6-членный арилокси(C_{1-4} алкил) представляет собой 5-6-членное арильное кольцо, присоединенное через атом кислорода к C_{1-4} алкильной цепи, которая, в свою очередь, присоединена к остальной части молекулы *via* терминальный атом углерода C_{1-4} алкильной цепи.

[0056] При использовании в настоящем документе термины «галоген» или «гало» означают, F, Cl, Br или I.

[0057] Термины «галогеналкил», «галогеналкенил», «галогеналифатическая» группа и «галогеналкокси» означают алкил, алкенил, алифатическую группу или алкокси, в зависимости от обстоятельств, замещенный одним или более атомами галогена. Например, C_{1-3} галогеналкил может представлять собой $-CFHCH_2CHF_2$, а C_{1-2} галогеналкокси может представлять собой $-OC(Br)HCHF_2$. Указанный термин включает перфторированные алкильные группы, такие как $-CF_3$ и $-CF_2CF_3$.

[0058] При использовании в настоящем документе термин «циано» относится к –CN или $-C\equiv N$.

[0059] Термины «цианалкил», «цианоалкенил», «цианоалифатическая» группа и «цианоалкокси» означают алкил, алкенил, алифатическую группу или алкокси, в зависимости от обстоятельств, замещенный одной или более цианогруппами. Например, C_{1-3} цианоалкил может представлять собой $-C(CN)_2CH_2CH_3$, а C_{1-2} цианоалкенил может представлять собой $=CHC(CN)H_2$.

[0060] При использовании в настоящем документе «амино» группа относится к $-NH_2$.

[0061] Термины «аминоалкил», «аминоалкенил», «аминоалифатическая» группа и «аминоалкокси» означают алкил, алкенил, алифатическую группу или алкокси, в зависимости от обстоятельств, замещенный одной или более аминогруппами. Например, C_{1-3} аминоалкил может представлять собой $-CH(NH_2)CH_2CH_2NH_2$, а C_{1-2} аминоалкокси может представлять собой $-OCH_2CH_2NH_2$.

[0062] Термин «гидроксил» или «гидрокси» относится к –OH.

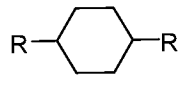
[0063] Термины «гидроксиалкил», «гидроксиалкенил», «гидроксиалифатическая» группа и «гидроксиалкокси» означают алкил, алкенил, алифатическую группу или алкокси, в зависимости от обстоятельств, замещенный одной или более группами –OH. Например, C_{1-3} гидроксиалкил может представлять собой

$-CH_2(CH_2OH)CH_3$, а C_4 гидроксиалкокси может представлять собой $-OCH_2C(CH_3)(OH)CH_3$.

[0064] При использовании в настоящем документе «карбонил», отдельно или в связи с другой группой, относится к –C(O) – или –C(O)H. Например, при использовании в настоящем документе «алкоксикарбонил» относится к такой группе как –C (O)O(алкил).

[0065] При использовании в настоящем документе «оксо» относится к =O, при этом око обычно, но не всегда присоединен к атому углерода (например, он также может быть присоединен к атому серы). Алифатическая цепь может необязательно прерываться карбонильной группой или может быть необязательно замещена оксо-группой, и оба выражения относятся к одному и тому же: например, $-CH_2$-C(O)-CH_3.

[0066] При использовании в настоящем документе в контексте химии смол (например, с применением твердых смол или растворимых смол или гранул) термин «линкер» относится к бифункциональному химическому фрагменту, связывающему соединение с твердой подложкой или растворимой подложкой.

[0067] Во всех других случаях используемый в настоящем документе «линкер» относится к двухвалентной группе, в которой две свободные валентности находятся у разных атомов (например, у атома углерода или гетероатома) или у одного атома, но могут быть замещены двумя разными заместителями. Например, метиленовая группа может представлять собой C_1 алкильный линкер ($-CH_2-$), который может быть замещен двумя разными группами, по одной для каждой свободной валентности (например, как в Ph-CH_2-Ph, где метилен действует как линкер между двумя фенильными кольцами). Этилен может представлять собой C_2 алкильный линкер ($-CH_2CH_2-$), в котором две свободные валентности находятся у разных атомов. Амидная группа, например, может действовать как линкер при размещении во внутреннем положении цепи (например, –CONH–). Линкер может быть результатом прерывания алифатической цепи некоторыми функциональными группами или замены метиленовых звеньев указанной цепи указанными функциональными группами. Например, линкер может быть C_{1-6} алифатической цепью, в которой до двух метиленовых звеньев заменены на –C(O)- или –NH– (как в $-CH_2$-NH-CH_2-C(O)-CH_2- или $-CH_2$-NH-C(O)-CH_2-). Альтернативный способ определения таких же групп $-CH_2$-NH-CH_2-C(O)-CH_2- и – CH_2-NH-C(O)-CH_2- представляет собой C_3 алкильную цепь, необязательно прерванную до двух фрагментами –C(O) – или –NH–. Циклические группы также могут образовывать линкеры: например, 1,6-циклогександиил может быть линкером между двумя группами R, как в 

. Линкер может быть дополнительно необязательно замещен в любой части или положении.

[0068] Возможны также двухвалентные группы типа R-CH= или R_2C=, в которых обе свободные валентности находятся у одного атома и присоединены к одному заместителю. В этом случае они имеют названия по ИЮПАК. Например, алкилиден (такой как, например, метилиден (=CH_2) или этилиден (=CH-CH_3)) не входят в определение линкера в настоящем описании.

[0069] Термин «защитная группа», используемый в настоящем документе, относится к агенту, используемому для временного блокирования одной или более желаемых реакционноспособных сайтов в многофункциональном соединении. В некоторых вариантах реализации изобретения защитная группа имеет одну или более или предпочтительно все следующие характеристики: a) селективно взаимодействует с хорошим выходом с образованием защищенного субстрата, который стабилен в реакциях, происходящих в одном или более других реакционноспособных сайтах; и b) может быть селективно удалена с хорошим выходом при помощи реагентов, которые не взаимодействуют с восстановленной функциональной группой. Иллюстративные защитные группы подробно описаны в книге Greene, T. W. *et al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis", третье издание, John Wiley & Sons, Нью-Йорк: 1999, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки. Термин «азотзащитная группа», используемый в настоящем документе, относится к агентам, используемым для временного блокирования одного или более азотных реакционноспособных сайтов в многофункциональном соединении. Предпочтительные азотзащитные группы также обладают характеристиками, описанными выше, и некоторые иллюстративные азотзащитные группы подробно описаны в главе 7 книги Greene, T. W., Wuts, P. G., "Protective Groups in Organic Synthesis", третье издание, John Wiley & Sons, Нью-Йорк: 1999, полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0070] При использовании в настоящем документе термин «замещаемый фрагмент» или «уходящая группа» относится группе, которая связана с алифатической или ароматической группой, определенной в настоящем документе, и которая может быть замещена при нуклеофильной атаке нуклеофила.

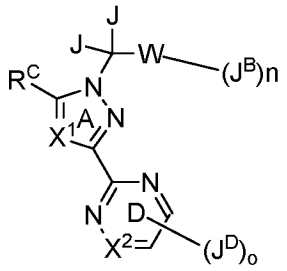
[0071] При использовании в настоящем документе «амидсвязывающий агент» или «амидсвязывающий реагент» означает соединение, которое взаимодействует с гидроксильным фрагментом карбоксильного фрагмента, тем самым делая его восприимчивым к нуклеофильной атаке. Иллюстративные амидсвязывающие агенты включают DIC (диизопропилкарбодиимид), EDCI (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид), DCC (дициклогексилкарбодиимид), BOP

бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат), руBOP ((бензотриазол-1-илокси)трипирролидинфосфония гексафторфосфат) и т.д.

[0072] Соединения по настоящему изобретению определены в данном документе химическими структурами и/или химическими названиями. Если соединение указано и химической структурой, и химическим названием, и химическая структура и химическое название противоречат друг другу, то идентичность соединения следует определять по химической структуре.

Варианты реализации соединений

[0073] В первом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **Формулы I'** или его фармацевтически приемлемой соли



Формула I'

где каждый X^1 выбран из N, CH, C(C_{1-4} алкил), C(C_{1-4} галогеналкил), CCl и CF;

X^2 выбран из N или C;

W либо:

i) отсутствует, при этом J^B непосредственно связан с атомом углерода, имеющим две группы J, каждый J независимо выбран из водорода или метила, n равен 1, и J^B представляет собой C_{1-7} алкильную цепь, необязательно замещенную до 9 атомов фтора; где одно звено $-CH_2-$ указанной C_{1-7} алкильной цепи может быть необязательно заменено на –O– или –S–.

ii) представляет собой кольцо B, которое представляет собой фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O или S; где если указанное кольцо B представляет собой фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, то каждый J представляет собой водород; n представляет собой целое число, выбранное из 0-3; и каждый J^B независимо выбран из галогена, −CN, C_{1-6} алифатической, $-OR^B$ или C_{3-8} циклоалифатической группы; где каждая указанная C_{1-6} алифатическая и каждая указанная C_{3-8} циклоалифатическая группа необязательно и независимо замещена до 3 групп R^3; каждый R^B независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической или C_{3-8} циклоалифатической группы; где каждый указанный R^B, который представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, и каждый указанный R^B, который

представляет собой C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, необязательно и независимо замещен до 3 групп R^{3a};

каждый R^3 независимо выбран из галогена, −CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, −O(C_{1-4} алкил) или −O(C_{1-4} галогеналкил);

каждый R^{3a} независимо выбран из галогена, −CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, −O(C_{1-4} алкил) или −O(C_{1-4} галогеналкил);

о представляет собой целое число, выбранное из 1-3;

каждый J^D независимо выбран из J^A, галогена, −CN, $-NO_2$, $-OR^D$, $-SR^D$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-OC(O)R^D$, $-C(O)N(R^D)_2$, $-N(R^D)_2$, $-N(R^d)C(O)R^D$, $-N(R^d)C(O)OR^D$, $-N(R^d)C(O)N(R^D)_2$, $-OC(O)N(R^D)_2$, $-SO_2R^D$, $-SO_2N(R^D)_2$, $-N(R^d)SO_2R^D$, C_{1-6} алифатической группы, –(C_{1-6} алифатическая группа)-R^D, C_{3-8} циклоалифатического кольца, 6-10-членного арильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца или 5-10-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-10-членное гетероарильное кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S; и где каждая указанная C_{1-6} алифатическая группа, каждая указанная C_{1-6} алифатическая часть фрагмента –(C_{1-6} алифатическая группа)-R^D, каждое указанное C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, каждое указанное 6-10-членное арильное кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-10-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 5 групп R^{5d};

J^A выбран из водорода, галогена, метила, гидроксила, метокси, трифторметила, трифторметокси или $-NR^aR^b$; где R^a и R^b, каждый независимо, выбраны из водорода C_{1-6} алкила или 3-6-членного циклоалкильного кольца; или где R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо, необязательно содержащее до двух дополнительных гетероатомов, выбранных из N, O и S; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 6 атомами фтора;

каждый R^D независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, –(C_{1-6} алифатическая группа)-R^f, C_{3-8} циклоалифатического кольца, 4-10-членного гетероциклического кольца, фенила или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-10-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S; и где каждая указанная C_{1-6} алифатическая группа, каждая указанная C_{1-6} алифатическая часть фрагмента –(C_{1-6} алифатическая группа)-R^f, каждое указанное C_{3-8}

циклоалифатическое кольцо, каждое указанное 4-10-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 5 групп R^{5a}; где если любой R^D представляет собой одну из C_{1-6} алифатической группы или группы –(C_{1-6} алифатическая группа)-R^f, то одно или два звена –CH_2–, которые образуют указанные C_{1-6} алифатические цепи могут быть необязательно заменены на группу, независимо выбранную из –N(R^d)–, −CO− или –O–;

каждый R^d независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, –(C_{1-6} алифатическая группа)-R^f, C_{3-8} циклоалифатического кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенила или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S; и где каждая указанная C_{1-6} алифатическая группа, каждая указанная C_{1-6} алифатическая часть фрагмента –(C_{1-6} алифатическая группа)-R^f, каждое указанное C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 5 групп R^{5b}; где если любой R^d представляет собой одну из C_{1-6} алифатической группы или группы –(C_{1-6} алифатическая группа)-R^f, то одно или два звена –CH_2–, которые образуют указанные C_{1-6} алифатические цепи могут быть необязательно заменены на группу, независимо выбранную из –N(R^d)–, −CO− или –O–;

каждый R^f независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{3-8} циклоалифатического кольца, 4-10-членного гетероциклического кольца, фенила или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-10-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S; и где каждое указанное C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, каждое указанное 4-10-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил каждое указанное 5-6-членное гетероциклическое кольцо необязательно и независимо замещено на 5 группами R^{5c};

если J^D представляет собой −C(O)N(R^D)$_2$, −N(R^D)$_2$, –N(R^d)C(O)N(R^D)$_2$, −OC(O)N(R^D)$_2$ или −SO_2N(R^D)$_2$, то две группы R^D вместе с атомом азота, к которому присоединены указанные две группы R^D, могут образовывать 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит до 3 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N,

O или S, помимо атома азота, к которому присоединены указанные две группы R^D; и где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 5 групп R^5;

если J^D представляет собой $–N(R^d)C(O)R^D$, то группа R^D вместе с атомом углерода, к которому присоединена группа R^D, с атомом азота, присоединенным к группе R^d, и с группой R^d могут образовывать 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, помимо атома азота, к которому присоединена группа R^d; и где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 5 групп R^5;

если J^D представляет собой $–N(R^d)C(O)OR^D$, то группа R^D вместе с атомом азота, присоединенным к группе R^D, с атомом углерода части –C(O)– группы $–N(R^d)C(O)OR^D$, с атомом азота, присоединенным к группе R^d, и с указанной группой R^d могут образовывать 4-8-членное гетероциклическое кольцо; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо необязательно содержит до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и необязательно и дополнительно замещено до 5 групп R^5;

если J^D представляет собой $–N(R^d)C(O)N(R^D)_2$, то одна из групп R^D, присоединенных к атому азота, вместе с указанным атомом азота и с атомом N, присоединенным к группе R^d, и указанной группой R^d могут образовывать 4-8-членное гетероциклическое кольцо; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо необязательно содержит до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и необязательно и независимо замещено до 5 групп R^5;

если J^D представляет собой $–N(R^d)SO_2R^D$, то группа R^D вместе с атомом серы, присоединенным к группе R^D, с атомом азота, присоединенным к группе R^d, и с указанной группой R^d могут быть объединены с образованием 4-8-членного гетероциклического кольца; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо необязательно содержит до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и необязательно и независимо замещено до 5 групп R^5;

каждый R^5 независимо выбран из галогена, $–CN$, C_{1-6} алкила, $–(C_{1-6}$ алкил)-R^6, $–OR^6$, $–SR^6$, $–COR^6$, $–OC(O)R^6$, $–C(O)OR^6$, $–C(O)N(R^6)_2$, $–C(O)N(R^6)SO_2R^6$, $–N(R^6)C(O)R^6$,

$-N(R^6)C(O)OR^6$, $-N(R^6)C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)_2$, $-SO_2R^6$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-SO_2N(R^6)COOR^6$, $-SO_2N(R^6)C(O)R^6$, $-N(R^6)SO_2R^6$, $-(C=O)NHOR^6$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксогруппы или бициклической группы; где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкильная часть фрагмента $-(C_{1-6}$ алкил)-R^6, C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, бензильная или фенильная группа необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил)$_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо; где указанная бициклическая группа содержит первое кольцо и второе кольцо в конденсированной или мостиковой взаимосвязи, указанное первое кольцо представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное второе кольцо представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O или S; и где указанная бициклическая группа необязательно и независимо замещена до шести группами галогена, C_{1-4} алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил)$_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо;

две группы R^5, присоединенные к одному или разным атомам J^D, вместе с указанным атомом или атомами, к которым они присоединены, могут необязательно образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, что приводит к образованию бициклической системы, в которой два кольца указанной бициклической системы находятся в спиро, конденсированной или мостиковой взаимосвязи, где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)OH$, $-NR(CO)O(C_{1-4}$ алкил), $-CONH_2$, $-OH$ или галогена; где R представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

каждый R^{5a} и каждый R^{5b} независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}$ алкил)R^{6a}, $-OR^{6a}$, $-SR^{6a}$, $-COR^{6a}$, $-OC(O)R^{6a}$, $-C(O)OR^{6a}$, $-C(O)N(R^{6a})_2$, $-C(O)N(R^{6a})SO_2R^{6a}$,

$-N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)OR^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})_2$, $-N(R^{6a})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^{6a})_2$, $-SO_2N(R^{6a})COOR^{6a}$, $-SO_2N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-(C=O)NHOR^{6a}$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксогруппы или бициклической группы; где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкильная часть фрагмента $-(C_{1-6}$ алкил$)R^{6a}$, C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, бензильная или фенильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил$)$, $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкил$)$, $-O(C_{1-4}$ алкил$)$, $-O(C_{1-4}$ галогеналкил$)$ или оксо; где указанная бициклическая группа содержит первое кольцо и второе кольцо в конденсированной или мостиковой взаимосвязи, указанное первое кольцо представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное второе кольцо представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O или S; и где указанная бициклическая группа необязательно и независимо замещена до шести группами галогена, C_{1-4} алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил$)$, $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкил$)$, $-O(C_{1-4}$ алкил$)$, $-O(C_{1-4}$ галогеналкил$)$ или оксо;

две группы R^{5a} или две группы R^{5b}, присоединенные к одному или разным атомам R^D или R^d, соответственно, вместе с указанным атомом или атомами, к которым они присоединены, могут необязательно образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо с образованием бициклической системы, в которой два кольца указанной бициклической системы находятся в спиро, конденсированной или мостиковой взаимосвязи относительно друг друга; где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил$)$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-NR(CO)O(C_{1-4}$ алкил$)$, $-OH$ или галогена; где R представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

каждый R^{5c} независимо выбран из галогена, −CN, C_{1-6} алкила, −(C_{1-6} алкил)-R^{6b}, −OR^{6b}, −SR^{6b}, −COR^{6b}, −$OC(O)R^{6b}$, −$C(O)OR^{6b}$, −$C(O)N(R^{6b})_2$, −$C(O)N(R^{6b})SO_2R^{6b}$, −$N(R^{6b})C(O)R^{6b}$, −$N(R^{6b})C(O)OR^{6b}$, −$N(R^{6b})C(O)N(R^{6b})_2$, −$N(R^{6b})_2$, −SO_2R^{6b}, −SO_2OH, −SO_2NHOH, −$SO_2N(R^{6b})_2$, −$SO_2N(R^{6b})COOR^{6b}$, −$SO_2N(R^{6b})C(O)R^{6b}$, −$N(R^{6b})SO_2R^{6b}$, −$(C=O)NHOR^{6b}$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксогруппы или бициклической группы; где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо и каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкильная часть указанного фрагмента −(C_{1-6} алкил)-R^{6b}, каждое указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, каждый указанный бензил и каждая указанная фенильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, −OH, $-NH_2$, −NH(C_{1-4} алкил), −N(C_{1-4} алкил)$_2$, −CN, −COOH, $-CONH_2$, −COO(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} галогеналкил) или оксо; где указанная бициклическая группа содержит первое кольцо и второе кольцо в конденсированной или мостиковой взаимосвязи, указанное первое кольцо представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное второе кольцо представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O или S; и где указанная бициклическая группа необязательно и независимо замещена до шести группами галогена, C_{1-4} алкила, −OH, $-NH_2$, −NH(C_{1-4} алкил), −N(C_{1-4} алкил)$_2$, −CN, −COOH, $-CONH_2$, −COO(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} галогеналкил) или оксо;

две группы R^{5c}, присоединенные к одному или разным атомам R^f, вместе с указанным атомом или атомами, к которым они присоединены, могут необязательно образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, что приводит к образованию бициклической системы, в которой два кольца указанной бициклической системы находятся в спиро, конденсированной или мостиковой взаимосвязи относительно друг друга; где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, −C(O)O(C_{1-4} алкил),

−C(O)OH, −$CONH_2$, −NR(CO)O(C_{1-4} алкил), −OH или галогена; где R представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

каждый R^{5d} независимо выбран из галогена, −CN, C_{1-6} алкила, −(C_{1-6} алкил)-R^6, −OR^6, −SR^6, −COR^6, −$OC(O)R^6$, −$C(O)OR^6$, −$C(O)N(R^6)_2$, −$N(R^6)C(O)R^6$, −$N(R^6)C(O)OR^6$, −$N(R^6)C(O)N(R^6)_2$, −$N(R^6)_2$, −SO_2R^6, −SO_2OH, −SO_2NHOH, −$SO_2N(R^6)COR^6$, −$SO_2N(R^6)_2$, −$N(R^6)SO_2R^6$, C_{7-12} аралкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила или оксогруппы; где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкильная часть фрагмента −(C_{1-6} алкил)-R^6, C_{7-12} аралкил, C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или фенильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} (галогеналкил), −OH, −NH_2, −NH(C_{1-4} алкил), −N(C_{1-4} алкил)$_2$, −CN, −COOH, −$CONH_2$, −COO(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} галогеналкил) или оксо;

две группы R^{5d}, присоединенные к одному или разным атомам J^D, вместе с указанным атомом или атомами J^D, к которым они присоединены, могут необязательно образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, что приводит к образованию бициклической системы, в которой два кольца указанной бициклической системы находятся в спиро, конденсированной или мостиковой взаимосвязи относительно друг друга; где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, −C(O)O(C_{1-4} алкил), −C(O)OH, −NR(CO)O(C_{1-4} алкил), −$C(O)NH_2$, −OH или галогена; где R представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

каждый R^6 независимо выбран из водорода C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое

указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, −OH, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, −CN, −COOH, $-C(O)NH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо, где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

каждый R^{6a} независимо выбран из водорода C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, −OH, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, −CN, −COOH, $-C(O)NH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо, где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

каждый R^{6b} независимо выбран из водорода C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, −OH, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, −CN, −COOH, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(C_{1-6}$ алкил$)_2$, $-C(O)NH(C_{1-6}$ алкил), $-C(O)N(C_{1-6}$ галогеналкил$)_2$, $-C(O)NH(C_{1-6}$ галогеналкил), $C(O)N(C_{1-6}$ алкил$)(C_{1-6}$ галогеналкил), $-COO(C_{1-6}$ алкил), $-COO(C_{1-6}$ галогеналкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо, где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; где

две группы R^6, связанные с одним атомом азота R^5 или R^{5d}, вместе с указанным атомом азота R^5 или R^{5d}, соответственно могут образовывать 5-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 5-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо

необязательно содержит до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

две группы R^{6a}, связанные с атомом азота R^{5a} или R^{5b}, вместе с указанным атомом азота могут образовывать 5-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 5-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

две группы R^{6b}, связанные с атомом азота R^{5c}, вместе с указанным атомом азота могут образовывать 5-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 5-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

две группы J^D, присоединенные к двум вицинальным атомам кольца D, взятые вместе с указанными двумя вицинальными атомами кольца D, могут образовывать 5-7-членный гетероцикл или 5-членное гетероарильное кольцо, которое конденсировано с кольцом D; где указанный 5-7-членный гетероцикл или указанный 5-членный кольцевой гетероарил содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанный 5-7-членный гетероцикл или указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп оксо или $-(Y)-R^9$;

где Y либо отсутствует, либо представляет собой связь в форме C_{1-6} алкильной цепи, необязательно замещенную до 6 группами фтора; и где если Y представляет собой указанную C_{1-6} алкильную цепь, то до 3 метиленовых звеньев указанной алкильной цепи могут быть заменены на группу, выбранную из –O–, –C(O) – или $–N((Y)-R^{90})–$, где

i) если Y отсутствует, то каждый R^{90} независимо выбран из водорода, $-COR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2N(R^{10})_2$, $-SO_2N(R^{10})COOR^{10}$, $-SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-(C=O)NHOR^{10}$, C_{3-6} циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенильного кольца или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членное гетероарильное кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где каждое указанное C_{3-6} циклоалкильное кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп R^{11}; и

ii) если Y присутствует, то каждый R^{90} независимо выбран из водорода, галогена, −CN, $-OR^{10}$, $-COR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})_2$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2N(R^{10})_2$, $-SO_2N(R^{10})COOR^{10}$, $-SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-(C=O)NHOR^{10}$, C_{3-6} циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенильного кольца или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членное гетероарильное кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где каждое указанное C_{3-6} циклоалкильное кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп R^{11};

каждый R^9 независимо выбран из водорода, галогена, −CN, $-OR^{10}$, $-COR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})_2$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2N(R^{10})_2$, $-SO_2N(R^{10})COOR^{10}$, $-SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-(C=O)NHOR^{10}$, C_{3-6} циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенильного кольца или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членное гетероарильное кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где каждое указанное C_{3-6} циклоалкильное кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп R^{11};

каждый R^{10} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}$ алкил)-R^{13}, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкильная часть указанного фрагмента $-(C_{1-6}$ алкил)-R^{13}, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп R^{11a};

каждый R^{13} независимо выбран из фенила, бензила, C_{3-6} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп R^{11b};

каждый R^{11} независимо выбран из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, $-CN$, $-OR^{12}$, $-COR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, $-SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{12})_2$ или $-N(R^{12})SO_2R^{12}$; где каждый указанный C_{1-6} алкил необязательно и независимо замещен до 6 группами фтора и/или 3 группами R^{12};

каждый R^{11a} независимо выбран из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, $-CN$, $-OR^{12}$, $-COR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, $-SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{12})_2$ или $-N(R^{12})SO_2R^{12}$; где каждый указанный C_{1-6} алкил необязательно и независимо замещен до 6 группами фтора и/или 3 группами R^{12}; и

каждый R^{11b} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, оксо, $-CN$, $-OR^{12}$, $-COR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, $-SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{12})_2$ или $-N(R^{12})SO_2R^{12}$; где каждый указанный C_{1-6} алкил необязательно и независимо замещен до 6 группами фтора и/или 3 группами R^{12};

каждый R^{12} выбран из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} (фторалкил), $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил)$_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ фторалкил) или оксо.

R^C либо

i) представляет собой кольцо C; либо

ii) выбран из галогена, −CN, C_{1-6} алкила, −(C_{1-6} алкил)-R^N, −COR^7, −$C(O)OR^7$, −$C(O)N(R^7)_2$, −$N(R^7)C(O)R^7$, −$N(R^7)C(O)OR^7$, −$N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, −$N(R^7)_2$, −SO_2R^7, −$SO_2N(R^7)_2$, −$C(O)N(R^7)SO_2R^7$, −$SO_2N(R^7)COOR^7$, −$SO_2N(R^7)C(O)R^7$ или −$N(R^7)SO_2R^7$, или −$(C=O)NHOR^7$; где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждая C_{1-6} алкильная часть указанного −(C_{1-6} алкил)-R^N необязательно и независимо замещена до 6 группами фтора и до 2 группами −CN, −OR^8, оксо, −$N(R^8)_2$, −$N(R^8)C(O)R^8$, −$N(R^8)C(O)OR^8$, −$N(R^8)C(O)N(R^8)_2$, −SO_2R^8, −$SO_2N(R^8)_2$, −$NHOR^8$, −$SO_2N(R^8)COOR^8$, −$SO_2N(R^8)C(O)R^8$, −$N(R^8)SO_2R^8$;

где каждый R^7 независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, фенила, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, −OH, −NH_2, −NH(C_{1-4} алкил), −N(C_{1-4} алкил)$_2$, −CN, −COOH, −COO(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} галогеналкил) или оксо;

каждый R^8 независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, −OH, −NH_2, −NH(C_{1-4} алкил), −N(C_{1-4} алкил)$_2$, −CN, −COOH, −COO(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} галогеналкил) или оксо;

каждый R^N независимо выбран из фенильного кольца, моноциклического 5- или 6-членного гетероарильного кольца, моноциклического C_{3-6} циклоалифатического кольца или моноциклического 4-6-членного гетероцикла; где указанное моноциклическое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или указанный моноциклический 4-6-членный

гетероцикл содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S; где указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо не представляет собой 1,3,5-триазинильное кольцо; и где указанный фенил, указанное моноциклическое 5-6-членное гетероарильное кольцо, указанное моноциклическое C_{3-6} циклоалифатическое кольцо или указанный моноциклический 4-6-членный гетероцикл необязательно и независимо замещен до 6 группами фтора и/или до 3 групп J^M;

каждый J^M независимо выбран из −CN, C_{1-6} алифатической группы, $-OR^M$, $-SR^M$, $-N(R^M)_2$, C_{3-8} циклоалифатического кольца или 4-8-членного гетероциклического кольца; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S; где каждая указанная C_{1-6} алифатическая группа, каждое указанное C_{3-8} циклоалифатическое кольцо и каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп R^{7c};

каждый R^M независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, C_{3-8} циклоалифатического кольца или 4-8-членного гетероциклического кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S; и где

кольцо C представляет собой фенильное кольцо, моноциклическое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, бициклическое 8-10-членное гетероарильное кольцо, моноциклическое 3-10-членное циклоалифатическое кольцо или моноциклический 4-10-членный гетероцикл; где указанное моноциклическое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, указанное бициклическое 8-10-членное гетероарильное кольцо или указанный моноциклический 4-10-членный гетероцикл содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S; где указанное моноциклическое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо не представляет собой 1,3,5-триазинильное кольцо; и где указанный фенил, моноциклическое 5-6-членное гетероарильное кольцо, бициклическое 8-10-членное гетероарильное кольцо, моноциклическое 3-10-членное циклоалифатическое кольцо или моноциклический 4-10-членный гетероцикл необязательно и независимо замещен до p группами $J^{C'}$; где p равен 0 или представляет собой целое число от 1 до 3;

каждый $J^{C'}$ независимо выбран из галогена, −CN, $-NO_2$, C_{1-6} алифатической группы, $-OR^H$, $-SR^H$, $-N(R^H)_2$, C_{3-8} циклоалифатического кольца или 4-8-членного гетероциклического кольца; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S; где каждая указанная C_{1-6} алифатическая группа, каждая указанное C_{3-8} циклоалифатическое кольцо и каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп R^{7d}; или

альтернативно, две группы $J^{C'}$, присоединенные к двум вицинальным атомам кольца C, взятые вместе с указанными двумя вицинальными атомами кольца C, образуют 5-7-членный гетероцикл, который представляет собой новое кольцо, конденсированное с кольцом C; где указанный 5-7-членный гетероцикл содержит от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

каждый R^H независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, C_{3-8} циклоалифатического кольца или 4-8-членного гетероциклического кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S; альтернативно, две группы R^H, связанные с одним атомом азота $-N(R^H)_2$, вместе с указанным атомом азота $-N(R^H)_2$ образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

каждый R^{7c} независимо выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-NO_2$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, $-OR^{8b}$, $-SR^{8b}$, $-N(R^{8b})_2$, $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)OH$, $-NR(CO)CO(C_{1-4}$ алкил) или оксогруппы; где каждая указанная циклоалкильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена;

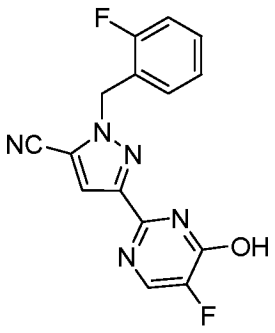
каждый R^{7d} независимо выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-NO_2$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, $-OR^{8c}$, $-SR^{8c}$, $-N(R^{8c})_2$ или оксогруппы; где каждая указанная циклоалкильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена;

каждый R^{8b} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил)$_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо;

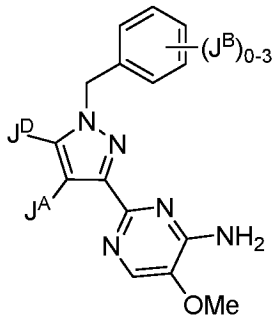
каждый R^{8c} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного

гетероарильного кольца; где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо;

при условии, что соединение не является соединением, изображенным ниже:

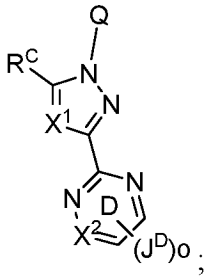


; и



; где J^D представляет собой либо этилен, либо $-N(Me)_2$; J^A представляет собой либо водород, либо метил; и J^B представляет собой либо фтор, либо C_{1-2} алкокси.

[0074] В некоторых вариантах реализации соединений **Формулы I'** W отсутствует. В некоторых из таких вариантов реализации, если W отсутствует, то соединение представлено **Формулой II'a**:

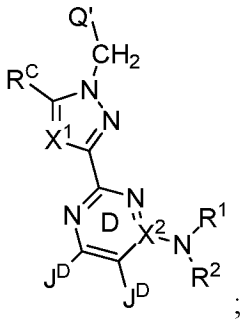


;

Формула II'a

где Q представляет собой C_{1-7} алкильную группу, необязательно замещенную до 9 атомов фтора. В других вариантах реализации Q замещен 5 атомами фтора.

[0075] В других вариантах реализации **Формулы I'**, если W отсутствует, то соединение представлено **Формулой III'a**:



;

Формула III'a

где

Q' представляет собой C_{1-5} алкильную цепь, необязательно замещенную до 6 атомами фтора. В некоторых из таких вариантов реализации X^2 представляет собой N, а фрагмент $-N(R^1)(R^2)$ отсутствует. В других вариантах реализации X^2 представляет собой C, и присутствует фрагмент $-N(R^1)(R^2)$. В некоторых из таких вариантов реализации:

R^1 и R^2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит, помимо указанного атома азота, к которому присоединены R^1 и R^2, до 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и необязательно замещено до 5 групп R^{5e};

каждый R^{5e} независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-4}$ алкил$)-R^6$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, C_{1-4} цианоалкила, $-OR^6$, $-SR^6$, $-OCOR^6$, $-COR^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)C(O)R^6$, $-N(R^6)_2$, $-SO_2R^6$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^6)COR^6$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-N(R^6)SO_2R^6$, бензила, фенила или оксогруппы; где каждое указанное фенильное кольцо и каждая указанная бензильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил$)$, $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, $-CN$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O(C_{1-4}$ алкил$)$ или $-O(C_{1-4}$ галогеналкил$)$; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждая C_{1-4} алкильная часть указанного фрагмента $-(C_{1-4}$ алкил$)-R^6$ и каждое указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена; где

каждый R^6 независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-4} алкенила, фенила, бензила или C_{3-8} циклоалкильного кольца; где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный C_{2-4} алкенил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил и каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена;

две группы R^{5e}, присоединенные к одному или разным атомам указанного кольца, образованного R^1, R^2 и атомом азота, к которому присоединены R^1 и R^2, вместе с указанным атомом или атомами могут необязательно образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо с образованием бициклической системы, где два кольца бициклической системы находятся в спиро, конденсированной или мостиковой взаимосвязи, где указанное 4-6-членное гетероциклическое или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до трех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-NR(CO)O(C_{1-4}$ алкил), $-OH$ или галогена; где R представляет собой водород или C_{1-2} алкил.

Альтернативно, в некоторых из таких вариантов реализации каждый R^1 и R^2 независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарила, фенила или C_{1-6} алкил$-R^Y$; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкильная часть указанного фрагмента C_{1-6} алкил$-R^Y$, C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-8-членная гетероциклическая кольцевая группа, 5- или 6-членный гетероарил, фенил и C_{1-6} алкил$-R^Y$ необязательно и независимо замещен до 5 групп R^{5f};

R^Y выбран из C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенила или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членное гетероароматическое кольцо содержит от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где каждое указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно замещено до 5 групп R^{5g};

каждый R^{5f} независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-4}$ алкил)-R^{6a}, C_{7-12} аралкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, C_{1-4} цианоалкила, $-OR^{6a}$, $-SR^{6a}$, $-OCOR^{6a}$, $-COR^{6a}$, $-C(O)OR^{6a}$, $-C(O)N(R^{6a})_2$, $-N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6a})_2$, $-N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^{6a})COR^{6a}$, фенила или оксогруппы; где

каждая указанная фенильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена, −OH, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, $-NO_2$, −CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O(C_{1-4}$ алкил) или $-O(C_{1-4}$ галогеналкил); и где каждый указанный C_{7-12} аралкил, C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкильная часть каждого указанного $-(C_{1-4}$ алкил$)$-R^{6a} и каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа необязательно и независимо замещена до трех группами галогена;

каждый R^{6a} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-4} алкенила, фенила, бензила или C_{3-8} циклоалкильного кольца; где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный C_{2-4} алкенил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил и каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена;

каждый R^{5g} независимо выбран из галогена, −CN, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-4}$ алкил$)$-R^{6b}, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, C_{1-4} цианоалкила, $-OR^{6b}$, $-SR^{6b}$, $-OCOR^{6b}$, $-COR^{6b}$, $-C(O)OR^{6b}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-N(R^{6b})C(O)R^{6b}$, $-N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6b}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$, $-N(R^{6b})SO_2R^{6b}$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^{6b})COR^{6b}$, фенила или оксогруппы; где каждый указанный фенил и каждая указанная бензильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена, −OH, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, $-NO_2$, −CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O(C_{1-4}$ алкил) или $-O(C_{1-4}$ галогеналкил); и где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкильная часть каждого указанного фрагмента $(C_{1-4}$ алкил$)$-R^{6b} и каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена;

каждый R^{6b} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-4} алкенила, фенила, бензила или C_{3-8} циклоалкильного кольца; где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный C_{2-4} алкенил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил и каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена.

Альтернативно, в некоторых вариантах реализации изобретения две группы R^{5g}, присоединенные к одному или разным кольцевым атомам R^Y, вместе с указанным кольцевым атомом или атомами образуют C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо с образованием бициклической системы, в которой два кольца находятся в спиро, конденсированной или мостиковой взаимосвязи, где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-

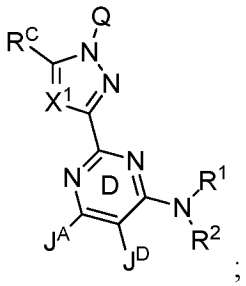
членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-NR''(CO)O(C_{1-4}$ алкил), $-OH$ или галогена; и R'' представляет собой водород или C_{1-2} алкил.

В тех вариантах реализации, в которых один из R^1 или R^2 представляет собой C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5- или 6-членный гетероарил, замещенный до 5 групп R^{5f}, две группы R^{5f}, присоединенные к одному или разным кольцевым атомам указанного R^1 или R^2, вместе с указанным атомом или атомами образуют C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо с образованием бициклической системы, в которой два кольца находятся в спиро, конденсированной или мостиковой взаимосвязи, где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо содержит до двух кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено до 2 группами C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, оксо, $-(CO)O(C_{1-4}$ алкил), $-NR'(CO)O(C_{1-4}$ алкил) или галогена; где R' представляет собой водород или C_{1-2} алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения две группы J^D, присоединенные к двум вицинальным атомам кольца D, взятые вместе с указанными двумя вицинальными атомами кольца D, могут необязательно образовывать 5-6-членное гетероциклическое или 5-членное гетероарильное кольцо, конденсированное с кольцом D; где указанное 5-6-членное гетероциклическое кольцо или указанный 5-членный кольцевой гетероарил содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное 5-6-членное гетероциклическое или указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещен до 3 оксогруппами или группами $-(Y)-R^9$, и R^Y является таким, как определено выше.

[0076] В некоторых вариантах реализации первого аспекта по меньшей мере один из двух X^1 и X^2 представляет собой N. В других вариантах реализации только один из X^1 и X^2 представляет собой N, а другой представляет собой C. В других вариантах реализации X^2 представляет собой C в кольце D и необязательно замещен группой J^D.

[0077] В некоторых вариантах реализации соединений **Формулы I'** соединение представлено **Формулой IV'a:**

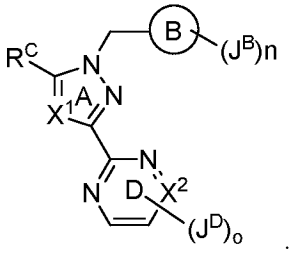


;

Формула IV'a

J^A выбран из водорода, галогена, метила, гидроксила, метокси, трифторметила, трифторметокси или $-NR^aR^b$; в некоторых из таких вариантов реализации R^a и R^b, каждый независимо, выбраны из водорода C_{1-6} алкила или 3-6-членного циклоалкильного кольца; альтернативно, R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо, необязательно содержащее до двух дополнительных гетероатомов, выбранных из N, O и S; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 6 атомами фтора; J^D выбран из водорода или фтора; а R^1 и R^2 являются такими, как определено *supra*.

[0078] В других вариантах реализации соединений **Формулы I'** соединение представлено **Формулой II'b:**



Формула II'b

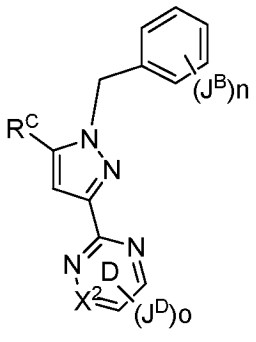
В некоторых из таких вариантов реализации кольцо B представляет собой фенил. В других вариантах реализации кольцо B представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O или S.

[0079] В некоторых вариантах реализации соединения **Формулы II'b** X^2 в кольце D представляет собой атом углерода, необязательно замещенный группой J^D. В других вариантах реализации X^2 в кольце D представляет собой атом азота.

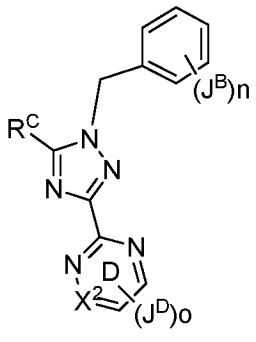
[0080] В некоторых вариантах реализации соединений **Формулы II'b** каждый J^D независимо выбран из J^A, галогена, C_{1-6} алифатической группы, $-N(R^D)_2$, $-N(R^d)COR^D$, $-N(R^d)COOR^D$, $-OR^D$, $-N(R^d)SO_2R^D$ или необязательно замещенного C_{3-8} циклоалифатического кольца. В других вариантах реализации o равен 2, и каждый J^D независимо выбран из атома галогена или $-N(R^D)_2$, $-N(R^d)COR^D$, $-OH$, $-N(R^d)COOR^D$ или

$-N(R^d)SO_2R^D$. В других вариантах реализации о равен 2, и один из J^D представляет собой фтор или хлор, а другой из J^D представляет собой –OH. В дополнительных вариантах реализации **Формулы II'b** о равен 2, и один из J^D представляет собой $-NH_2$, а другой независимо выбран из $-N(R^D)_2$, где по меньшей мере в одном случае R^D не представляет собой водород, или представляет собой $-NHCOR^D$, $-N(R^d)COOR^D$ или $-N(R^d)SO_2R^D$. В других вариантах реализации о равен 2, и один из J^D независимо выбран из $-N(R^D)_2$ или $-NHCOR^D$, а другой из J^D выбран из фтора или хлора. В других вариантах реализации о равен 1, и J^D представляет собой амино.

[0081] В некоторых вариантах реализации соединений **Формулы I'** или **Формулы II'b** соединение представлено одной из **Формул III'b или III'c**:

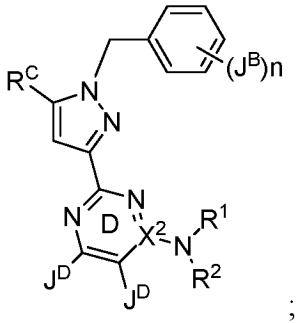


;

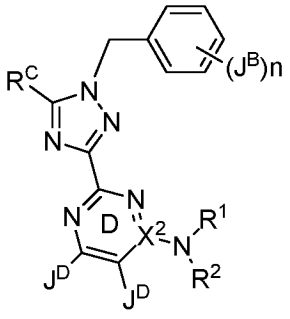


Формула III'b **Формула III'c.**

[0082] В других вариантах реализации соединений **Формулы I'** или **Формулы II'b** соединение представлено **Формулой IV'b или Формулой IV'c**:



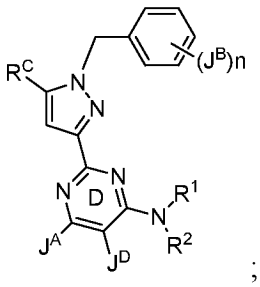
;



Формула IV'b **Формула IV'c.**

[0083] В некоторых вариантах реализации соединений **Формулы IV'b** или **Формулы IV'c** X^2 представляет собой атом азота, а фрагмент $-NR_1R_2$ отсутствует. В других вариантах реализации X^2 представляет собой атом углерода, и присутствует фрагмент $-NR_1R_2$.

[0084] В некоторых вариантах реализации любой из изображенных выше **Формул**, где W представляет собой кольцо B, соединение представлено **Формулой V'b**:



;

Формула V'b

где J^A выбран из водорода, галогена, метила, гидроксила, метокси, трифторметила, трифторметокси или $-NR^aR^b$; в некоторых из таких вариантов реализации R^a и R^b, каждый независимо, выбраны из водорода C_{1-6} алкила или 3-6-членного циклоалкильного кольца; альтернативно, в других вариантах реализации R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо, необязательно содержащее до двух дополнительных гетероатомов, выбранных из N, O и S; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и 5-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 6 атомами фтора; и J^D отсутствует или представляет собой фтор.

[0085] В некоторых вариантах реализации соединений **Формулы I'** или **Формулы II'b** кольцо B представляет собой фенил. В других вариантах реализации соединений **Формулы I'** или **Формулы II'b** кольцо B представляет 6-членное гетероарильное кольцо. В некоторых из таких вариантов реализации n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 или 3, и каждый J^B независимо выбран из галогена, C_{1-6} алифатической группы или $-OR^B$. В других вариантах реализации каждый J^B независимо выбран из галогена. В других вариантах реализации каждый J^B независимо выбран из фтора или хлора. В других вариантах реализации J^B представляет собой фтор. В дополнительных вариантах реализации J^B представляет собой метил или этил. В других вариантах реализации n равен 1. В некоторых из таких вариантов реализации, в которых n равен 1, J^B выбран из галогена. В других вариантах реализации J^B представляет собой фтор или хлор. В других вариантах реализации J^B представляет собой фтор.

[0086] В других вариантах реализации **Формулы I'** или **Формулы II'b** по меньшей мере один J^B находится в орто-положении относительно точки присоединения метиленового линкера между кольцом B и кольцом A. В некоторых из таких вариантов реализации, в которых по меньшей мере один J^B находится в орто-положении относительно точки присоединения метиленового линкера между кольцом B и кольцом A, по меньшей мере один J^B, который находится в орто-положении, независимо выбран из галогена. В других вариантах реализации по меньшей мере один J^B независимо выбран из фтора или

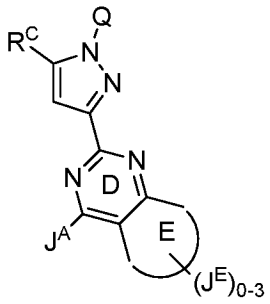
хлора. В других вариантах реализации по меньшей мере один J^B представляет собой фтор. В других вариантах реализации n равен 1, и по меньшей мере один J^B, который находится в орто-положении относительно точки присоединения метиленового линкера между кольцом B и кольцом A, представляет собой фтор.

[0087] В других вариантах реализации соединений **Формулы I'** или **Формулы II'b** кольцо B представляет 6-членное гетероарильное кольцо. В некоторых из этих таких вариантов реализации кольцо B представляет собой пиридильное кольцо. В других вариантах реализации кольцо B представляет собой пиримидинильное кольцо.

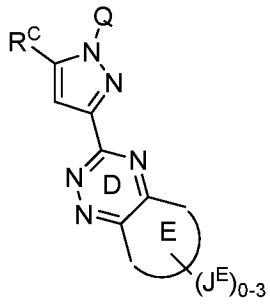
[0088] В некоторых вариантах реализации соединений **Формулы I'** или **Формулы II'a**, или **Формулы II'b**, или **Формулы III'b**, или **Формулы III'c** o представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3. В некоторых из таких вариантов реализации, в которых o выбран из 1, 2 и 3, каждый J^D независимо выбран из галогена, C_{1-6} алифатической группы, $-N(R^D)_2$, $-N(R^d)C(O)R^D$, $-N(R^d)C(O)OR^D$, $-N(R^d)C(O)N(R^D)_2$, $-SO_2R^D$, $-SO_2N(R^D)_2$, $-N(R^d)SO_2R^D$, $-OR^D$ или необязательно замещенного C_{3-8} циклоалифатического кольца.

[0089] В других вариантах реализации соединений **Формулы I'** или **Формулы II'a**, или **Формулы II'b**, или **Формулы III'b**, или **Формулы III'c** o равен 1 или 2, и каждый J^D независимо выбран из атома галогена или $-N(R^D)_2$, $-N(R^d)COR^D$, $-OH$, $-N(R^d)COOR^D$ или $-N(R^d)SO_2R^D$. В некоторых из таких вариантов реализации, в которых o равен 1 или 2, каждый R^d независимо выбран из водорода или C_{1-4} алкила. В других вариантах реализации, если o равен 1 или 2, то по меньшей мере один из J^D независимо выбран из фтора, хлора, оксо, гидроксила или амино.

[0090] В некоторых вариантах реализации соединений **Формулы I'** или **Формулы II'a** соединение представлено одной из **Формул V'a или VI'a**:



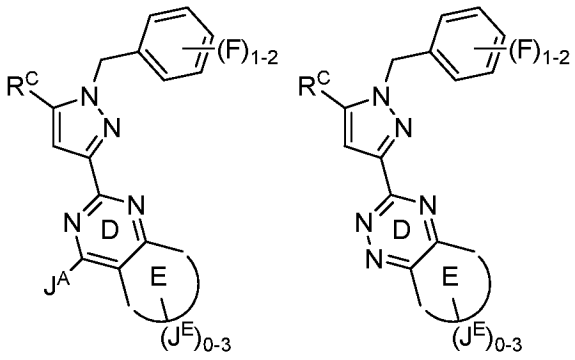
Формула V'a



Формула VI'a;

где кольцо E представляет собой 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; и где каждый J^E независимо выбран из оксо или $-(Y)-R^9$.

[0091] В некоторых вариантах реализации соединений **Формулы I'** или **Формулы II'b** соединение представлено **Формулой VI'b или Формулой VII'b**:



Формула VI'b **Формула VII'b**

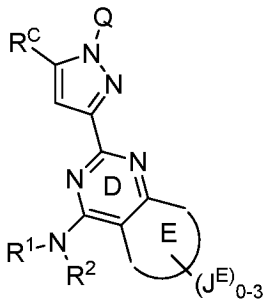
где кольцо E представляет собой 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; и где каждый J^E независимо выбран из оксо или –(Y)-R^9.

[0092] В некоторых вариантах реализации соединений **Формулы V'a, Формулы VI'a, Формулы VI'b** или **Формулы VII'b** J^A выбран из галогена, $–NH_2$, –OH или водорода.

[0093] В некоторых вариантах реализации соединений **Формулы V'a, Формулы VI'a, Формулы VI'b** или **Формулы VII'b** кольцо E представляет собой гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой атом азота, и по меньшей мере один J^E представляет собой оксо. В некоторых из таких вариантов реализации один J^E представляет собой оксо, а два других J^E независимо выбраны из –(Y)-R^9.

[0094] В других вариантах реализации соединений **Формулы V'a, Формулы VI'a, Формулы VI'b** или **Формулы VII'b** каждый –(Y)-R^9 независимо выбран из C_{1-6} алкила; 5- или 6-членного гетероарильного кольца, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и необязательно замещенного одним или более C_{1-6} алкилами или галогенами; и –C(O)NH-R^{10}. В некоторых из таких вариантов реализации R^{10} представляет собой C_{3-6} циклоалкильное кольцо.

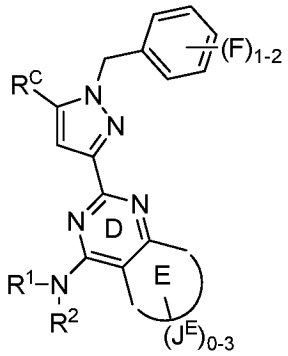
[0095] В некоторых вариантах реализации соединений **Формулы I'** или **Формулы II'a** соединение представлено **Формулой VII'a:**



Формула VII'a.

В таких вариантах реализации кольцо E представляет собой 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; и каждый J^E независимо выбран из оксо или –(Y)-R^9.

[0096] В некоторых вариантах реализации соединений **Формулы I'** или **Формулы II'b** соединение представлено **Формулой VIII'b:**



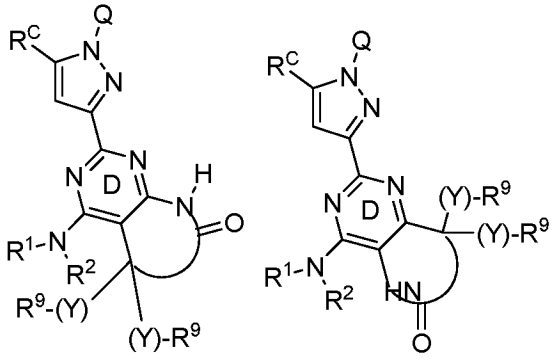
;

Формула VIII'b

где кольцо E представляет собой 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; и каждый J^E независимо выбран из оксо или –(Y)-R^9.

[0097] В некоторых вариантах реализации соединений **ФормулыVII'a** и **Формулы VIII'b** один из J^E представляет собой оксо, а два других J^E независимо выбраны из C_{1-6} алкила; 5- или 6-членного гетероарильного кольца, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S и необязательно замещенного одним или более C_{1-6} алкилами или галогенами; и –(CO)NH-R^{10}. В некоторых из таких вариантов реализации R^{10} представляет собой C_{3-6} циклоалкильное кольцо.

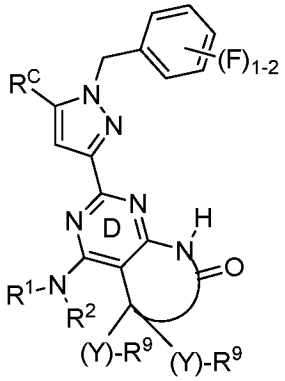
[0098] В некоторых вариантах реализации соединений **Формулы I'** или **Формулы VII'a** соединение представлено **Формулой VIII'a или Формулой VIII'd**:



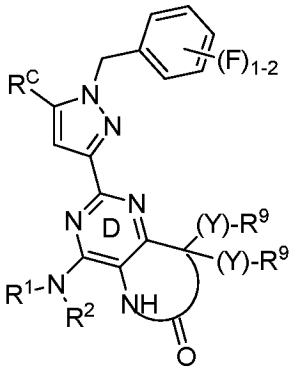
Формула VIII'a **Формула VIII'd.**

Для полноты понимания, оба заместителя –(Y)-R^9 могут быть присоединены к любому доступному кольцевому атому углерода, но должны быть присоединены к одному атому углерода.

[0099] В некоторых вариантах реализации соединений **Формулы I'** или **Формулы VIII'b** соединение представлено **Формулой XIX'b или Формулой XIX'd**:



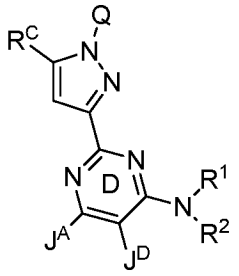
Формула XIX'b



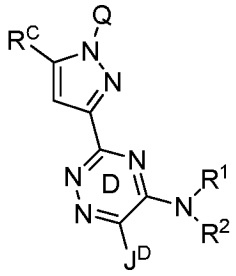
Формула XIX'd.

Как и выше, оба заместителя –(Y)-R^9 могут быть присоединены к любому из доступных кольцевых атомов углерода, но должны быть присоединены к одному атому углерода.

[00100] В некоторых вариантах реализации соединений **Формулы I'** соединение представлено одной из **Формул XIX'a или X'a,**



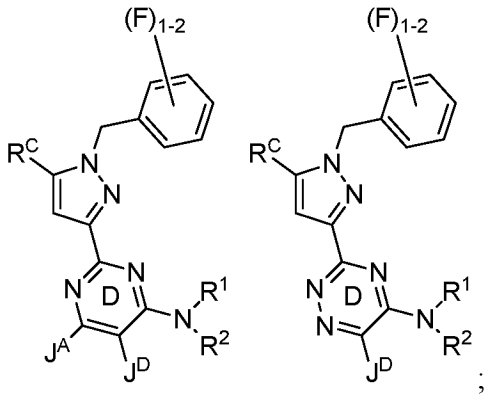
Формула XIX'a



Формула X'a.

[00101] В таких вариантах реализации каждый J^A независимо выбран из $–NH_2$ или водорода. В некоторых вариантах реализации каждый J^D либо отсутствует, либо представляет собой галоген, если R^1 и R^2 одновременно не являются водородом. В других вариантах реализации оба R^1 и R^2 одновременно представляют собой водород, и каждый J^D независимо выбран из $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–OC(O)R^D$, $–C(O)N(R^D)_2$, $–N(R^D)_2$, $–N(R^d)C(O)R^D$, $–N(R^d)C(O)OR^D$, $–N(R^d)C(O)N(R^D)_2$, $–OC(O)N(R^D)_2$, $–SO_2R^D$, $–SO_2N(R^D)_2$ или $–N(R^d)SO_2R^D$.

[00102] В некоторых вариантах реализации соединений **Формулы I'** соединение представлено одной из **Формул X'b или XI'b:**



X'b, XI'b

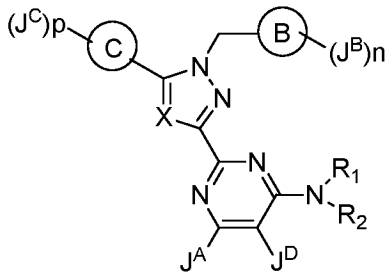
В таких вариантах реализации каждый J^A независимо выбран из $–NH_2$ или водорода. В некоторых вариантах реализации каждый J^D либо отсутствует, либо представляет собой галоген, если R^1 и R^2 одновременно не являются водородом. В других вариантах реализации оба R^1 и R^2 одновременно представляют собой водород, и каждый J^D независимо выбран из $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–OC(O)R^D$, $–C(O)N(R^D)^2$, $–N(R^D)_2$, $–N(R^d)C(O)R^D$, $–N(R^d)C(O)OR^D$, $–N(R^d)C(O)N(R^D)_2$, $–OC(O)N(R^D)_2$, $–SO_2R^D$, $–SO_2N(R^D)_2$ или $–N(R^d)SO_2R^D$.

[00103] В некоторых вариантах реализации соединений **Формулы I', Формулы XIX'a, Формулы X'a, Формулы X'b** или **Формулы XI'b** J^D выбран из $–NH_2$, –OH и водорода.

[00104] В некоторых вариантах реализации R^C не является кольцом. В некоторых из таких вариантах реализации R^C представляет собой галоген, $–CN$, C_{1-6} алкил, $–(C_{1-6}$ алкил)-R^N, $–COOR^7$, $–COR^7$, $–C(O)OR^7$, $–C(O)N(R^7)_2$, $–N(R^7)C(O)R^7$, $–N(R^7)C(O)OR^7$, $–N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $–N(R^7)_2$, $–SO_2R^7$, $–SO_2N(R^7)_2$ или $–N(R^7)SO_2R^7$. В некоторых вариантах реализации, если R^C представляет собой C_{1-6} алкил или $–(C_{1-6}$ алкил)-R^N, то указанный C_{1-6} алкил или часть (C_{1-6} алкил) фрагмента $–(C_{1-6}$ алкил)-R^N может быть необязательно и независимо замещена до 6 группами фтора и/или до 2 группами R^{7c}. В других вариантах реализации R^C представляет собой $–CN$, C_{1-6} алкил, $–COR^7$, $–C(O)OR^7$, $–C(O)N(R^7)_2$, $–N(R^7)_2$, $–SO_2R^7$ или $–SO_2N(R^7)_2$. В некоторых вариантах реализации, если R^C представляет собой C_{1-6} алкил или $–(C_{1-6}$ алкил)-R^N, то указанный C_{1-6} алкил или часть (C_{1-6} алкил) фрагмента $–(C_{1-6}$ алкил)-R^N может быть необязательно и независимо замещена до 6 группами фтора и/или до 2 группами R^{7c}. В других вариантах реализации R^C представляет собой $–COR^7$, $–C(O)OR^7$, $–C(O)N(R^7)_2$, $–N(R^7)_2$, $–SO_2R^7$ или $–SO_2N(R^7)_2$.

[00105] В некоторых вариантах реализации R^C представляет собой кольцо.

[00106] Настоящее изобретение дополнительно относится к соединениям **Формулы I** или их фармацевтически приемлемым солям,



;

Формула I

где:

X выбран из N, CH, C(C_{1-4} алкил), C(C_{1-4} галогеналкил), CCl и CF;

кольцо B представляет собой фенил или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 кольцевых атома азота, или кольцо B представляет собой тиофен;

n равно 0 или представляет собой целое число, выбранное из 1-3;

каждый J^B независимо выбран из галогена, −CN, C_{1-6} алифатической группы, $-OR^B$ или C_{3-8} циклоалифатического кольца; где каждая указанная C_{1-6} алифатическая группа и каждая указанная C_{3-8} циклоалифатическая группа необязательно замещена до 3 групп галогена;

каждый R^B независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы или C_{3-8} циклоалифатического кольца; где каждый указанный R^B, который представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, и каждый указанный R^B, который представляет собой C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, необязательно замещен до 3 групп галогена;

J^A выбран из водорода, галогена, метила, метокси, трифторметила, трифторметокси или $–NR^aR^b$, где R^a и R^b, каждый независимо, выбраны из водорода, C_{1-6} алкила или 3-6-циклоалкильного кольца;

J^D отсутствует или выбран из галогена, −CN, $−CF_3$, метокси, трифторметокси, нитро, амина или метила;

R^1 и R^2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит, помимо указанного атома азота, до 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и необязательно замещено до 5 групп R^5; или

альтернативно, каждый R^1 и R^2 независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-8-членноо гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарила или C_{1-6} алкил$–R^Y$; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6}

алкил, C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-8-членная гетероциклическая кольцевая группа, 5- или 6-членный гетероарил и C_{1-6} алкильная часть указанного C_{1-6} алкил–R^Y необязательно и независимо замещена до 5 групп R^{5a}; при условии, что R^1 и R^2 никогда одновременно не являются водородом; или

альтернативно, J^D и один из R^1 или R^2 могут образовывать 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее до двух гетероатомов, выбранных из O, N и S, и необязательно замещенное до 3 групп оксо или –(Y)–R^9;

где Y либо отсутствует, либо представляет собой связь в форме C_{1-6} алкильной цепи, необязательно замещенной до 6 группами фтора;

каждый R^9 независимо выбран из водорода, фтора, –CN, –OR^{10}, –SR^{10}, –COR^{10}, –$OC(O)R^{10}$, –$C(O)OR^{10}$, –$C(O)N(R^{10})_2$, –$C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}$, –$N(R^{10})C(O)R^{10}$, –$N(R^{10})C(O)OR^{10}$, –$N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, –$N(R^{10})_2$, –SO_2R^{10}, –$SO_2N(R^{10})_2$, –$SO_2N(R^{10})COOR^{10}$, –$SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$, –$N(R^{10})SO_2R^{10}$, –$(C{=}O)NHOR^{10}$, C_{3-6} циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членное гетероароматическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где каждое указанное C_{3-6} циклоалкильное кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-6-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено до 3 групп R^{11};

каждый R^{11} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, –CN, –OR^{12}, –SR^{12}, –COR^{12}, –$OC(O)R^{12}$, –$C(O)OR^{12}$, –$C(O)N(R^{12})_2$, –$C(O)N(R^{12})SO_2R^{12}$, –$N(R^{12})C(O)R^{12}$, –$N(R^{12})C(O)OR^{12}$, –$N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$, –$N(R^{12})_2$, –SO_2R^{12}, –$SO_2N(R^{12})_2$, –$SO_2N(R^{12})COOR^{12}$, –$SO_2N(R^{12})C(O)R^{12}$, –$N(R^{12})SO_2R^{12}$ и –$N{=}OR^{12}$; где каждый указанный C_{1-6} алкил необязательно и независимо замещен до 3 групп фтора, –OH, –O(C_{1-4} алкил), фенила и –O(C_{1-4} фторалкил);

где каждый R^{10} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} (фторалкил), –OH, –NH_2, –NH(C_{1-4} алкил), –N(C_{1-4} алкил)$_2$, –CN, –COOH, –COO(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} фторалкил) или оксо; и

где каждый R^{12} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} (фторалкил), −OH, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, −CN, −COOH, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ фторалкил) или оксо;

R^Y выбран из C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенила или 5-6-членного гетероароматического кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членное гетероароматическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где каждое указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено до 5 групп R^{5c};

каждый R^{5c} независимо выбран из галогена, −CN, C_{1-6} алкила, $-OR^{6b}$, $-SR^{6b}$, $-COR^{6b}$, $-OC(O)R^{6b}$, $-C(O)OR^{6b}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-C(O)N(R^{6b})SO_2R^{6b}$, $-N(R^{6b})C(O)R^{6b}$, $-N(R^{6b})C(O)OR^{6b}$, $-N(R^{6b})C(O)N(R^{6b})_2$, $-N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6b}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$, $-SO_2N(R^{6b})COOR^{6b}$, $-SO_2N(R^{6b})C(O)R^{6b}$, $-N(R^{6b})SO_2R^{6b}$, $-(C=O)NHOR^{6b}$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксогруппы или бициклической группы; где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо и каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждое указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, каждый указанный бензил и каждая указанная фенильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, −OH, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, −CN, −COOH, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ гелогеналкил) или оксо; где указанная бициклическая группа содержит первое кольцо и второе кольцо в конденсированной или мостиковой взаимосвязи, указанное первое кольцо представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное второе кольцо представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо,

содержащее до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O или S; и где указанная бициклическая группа необязательно и независимо замещена до шести группами галогена, C_{1-4} алкила, −OH, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил)$_2$, −CN, −COOH, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо;

каждый R^{6b} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, −OH, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил)$_2$, −CN, −COOH, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо; или

две группы R^{5c}, присоединенные к одному или разным кольцевым атомам R^Y, вместе с указанным кольцевым атомом или атомами могут образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо с образованием бициклической системы, в которой два кольца находятся в спиро, конденсированной или мостиковой взаимосвязи, где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил), −C(O)OH, $-NR''(CO)CO(C_{1-4}$ алкил), −OH или галогена; где R” представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

каждый R^{5a} независимо выбран из галогена, −CN, C_{1-6} алкила, $-OR^{6a}$, $-SR^{6a}$, $-COR^{6a}$, $-OC(O)R^{6a}$, $-C(O)OR^{6a}$, $-C(O)N(R^{6a})_2$, $-C(O)N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)OR^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})_2$, $-N(R^{6a})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6a})_2$, $-SO_2N(R^{6a})COOR^{6a}$, $-SO_2N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-(C=O)NHOR^{6a}$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксогруппы или бициклической группы; где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-6-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-

членное гетероарильное кольцо, бензил или фенильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, −OH, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, −CN, −COOH, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо; где указанная бициклическая группа содержит первое кольцо и второе кольцо в конденсированной или мостиковой взаимосвязи, указанное первое кольцо представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное второе кольцо представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O или S; и где указанная бициклическая группа необязательно и независимо замещена до шести группами галогена, C_{1-4} алкила, −OH, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, −CN, −COOH, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо;

каждый R^{6a} независимо выбран из водорода C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, −OH, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, −CN, −COOH, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(C_{1-6}$ алкил$)_2$, $-C(O)NH(C_{1-6}$ алкил), $-C(O)N(C_{1-6}$ галогеналкил$)_2$, $-C(O)NH(C_{1-6}$ галогеналкил), $C(O)N(C_{1-6}$ алкил$)(C_{1-6}$ галогеналкил), $-COO(C_{1-6}$ алкил), $-COO(C_{1-6}$ галогеналкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо, где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; или

если один из R^1 или R^2 представляет собой C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5- или 6-членный гетероарил, замещенный до 5 групп R^{5a}, то две группы R^{5a}, присоединенные к одному или разным кольцевым атомам указанного R^1 или R^2, вместе с указанным атомом или атомами могут необязательно образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо с образованием бициклической системы, в которой два кольца находятся в спиро, конденсированной или мостиковой взаимосвязи, где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо содержит до двух кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено до 2 группами C_{1-}

$_4$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, оксо, −(CO)CO(C_{1-4} алкил), −NR'(CO)CO(C_{1-4} алкил) или галогена; где R' представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

каждый R^5 независимо выбран из галогена, −CN, C_{1-6} алкила, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-C(O)N(R^6)SO_2R^6$, $-N(R^6)C(O)R^6$, $-N(R^6)C(O)OR^6$, $-N(R^6)C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)_2$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-SO_2N(R^6)COOR^6$, $-SO_2N(R^6)C(O)R^6$, $-N(R^6)SO_2R^6$, $-(C=O)NHOR^6$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксогруппы или бициклической группы; где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, бензил или фенильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, −OH, $-NH_2$, −NH(C_{1-4} алкил), −N(C_{1-4} алкил)$_2$, −CN, −COOH, −COO(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} галогеналкил) или оксо; где указанная бициклическая группа содержит первое кольцо и второе кольцо в конденсированной или мостиковой взаимосвязи, указанное первое кольцо представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное второе кольцо представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O или S; и где указанная бициклическая группа необязательно и независимо замещена до шести группами галогена, C_{1-4} алкила, −OH, $-NH_2$, −NH(C_{1-4} алкил), −N(C_{1-4} алкил)$_2$, −CN, −COOH, −COO(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} галогеналкил) или оксо;

каждый R^6 независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, бензила C_{3-8} циклоалкильного кольца или 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, −OH, $-NH_2$, −NH(C_{1-4} алкил), −N(C_{1-4} алкил)$_2$, −CN, −COOH, −COO(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} галогеналкил) или оксо; или

если R^1 и R^2, присоединенные к атому водорода, образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, замещенное до 5

групп R^5, то две группы R^5, присоединенные к одному или разным атомам углерода указанного кольца, вместе с указанным атомом или атомами могут необязательно образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо с образованием бициклической системы, в которой два кольца указанной бициклической системы находятся в спиро, конденсированной или мостиковой взаимосвязи, где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до трех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)OH$, $-NR(CO)CO(C_{1-4}$ алкил), $-OH$ или галогена; где R представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

p представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 или 2;

кольцо C представляет собой моноциклическое 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 4 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O или S; где указанное моноциклическое 5-членное гетероарильное кольцо не является 1,3,5-триазинильным кольцом;

каждый J^C независимо выбран из галогена или C_{1-4} алифатической группы, необязательно и независимо замещенной до 3 групп C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)OH$, $-NR(CO)CO(C_{1-4}$ алкил), $-OH$ или галогена; или

альтернативно, кольцо C отсутствует, p равен 1, и J^C выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-OR^7$, $-SR^7$, $-COR^7$, $-OC(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)_2$, $-SO_2R^7$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)SO_2R^7$, $-SO_2N(R^7)COOR^7$, $-SO_2N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)SO_2R^7$, $-(C=O)NHOR^7$ или оксогруппы; где C_{1-6} алкил необязательно и независимо замещен до 6 группами фтора и до 2 группами $-CN$, $-OR^8$, оксо, $-N(R^8)_2$, $-N(R^8)C(O)R^8$, $-N(R^8)C(O)OR^8$, $-N(R^8)C(O)N(R^8)_2$, $-SO_2R^8$, $-SO_2N(R^8)_2$, $-NHOR^8$, $-SO_2N(R^8)COOR^8$, $-SO_2N(R^8)C(O)R^8$, $-N(R^8)SO_2R^8$;

где каждый R^7 независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, фенила, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо

необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо; и

где каждый R^8 независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо.

[00107] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I или их фармацевтически приемлемых солей n представляет собой целое число, выбранное из 1 или 2, и каждый J^B независимо выбран из галогена, C_{1-4} алкила или $-OR^B$. В других вариантах реализации каждый J^B независимо выбран из атомов галогена. В других вариантах реализации каждый J^B независимо выбран из фтора или хлора. В других вариантах реализации каждый J^B представляет собой фтор.

[00108] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I или их фармацевтически приемлемых солей каждый J^B представляет собой C_{1-4} алкил. В некоторых из таких вариантов реализации J^B представляет собой этил или метил. В некоторых вариантах реализации J^B представляет собой метил.

[00109] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I или их фармацевтически приемлемых солей n равен 1.

[00110] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I или их фармацевтически приемлемых солей n представляет равен 1, и каждый J^B независимо выбран из галогена, C_{1-4} алкила или $-OR^B$. В некоторых из таких вариантов реализации J^B представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации J^B представляет собой хлор или фтор. В других вариантах реализации J^B представляет собой фтор. Альтернативно, в других вариантах реализации J^B представляет собой C_{1-4} алкил. В других вариантах реализации J^B представляет собой метил или этил.

[00111] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I или их фармацевтически приемлемых солей по меньшей мере один J^B находится в орто-положении относительно точки присоединения метиленового линкера между кольцом B и

кольцом с X^1. В некоторых из таких вариантов реализации по меньшей мере один J^B независимо выбран из атомов галогена. В других вариантах реализации по меньшей мере один J^B независимо выбран из фтора или хлора. В других вариантах реализации по меньшей мере один J^B представляет собой фтор. В других вариантах реализации n равен 1, а J^B, который находится в орто-положении относительно точки присоединения метиленового линкера между кольцом B и кольцом с X^1, представляет собой фтор.

[00112] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I или их фармацевтически приемлемых солей n представляет собой целое число, выбранное из 1 или 2, и каждый J^B независимо выбран из галогена, C_{1-4} алкила или $-OR^B$, где по меньшей мере один J^B находится в орто-положении относительно точки присоединения метиленового линкера между кольцом B и кольцом с X^1. В некоторых из таких вариантов реализации галоген может представлять собой хлор или предпочтительно фтор. В других вариантах реализации по меньшей мере один J^B представляет собой галоген. Альтернативно, по меньшей мере один J^B представляет собой C_{1-4} алкил, например, метил или этил. В некоторых из таких вариантов реализации n равен 1. В некоторых вариантах реализации J^B, который находится в орто-положении относительно точки присоединения метиленового линкера между кольцом B и кольцом с X^1, представляет собой фтор.

[00113] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I или их фармацевтически приемлемых солей n равен 2, и каждый J^B представляет собой атом галогена. В некоторых вариантах реализации каждый J^B независимо выбран из хлора или фтора. В других вариантах реализации один J^B представляет собой фтор, а другой J^B представляет собой хлор. В других вариантах реализации каждый J^B представляет собой фтор.

[00114] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I или их фармацевтически приемлемых солей кольцо B представляет собой фенил. В некоторых из таких вариантов реализации n равен 1 или 2. В некоторых из таких вариантов реализации J^B находится в орто-положении относительно точки присоединения метиленового линкера между кольцом B и кольцом с X^1, и J^B представляет собой галоген, например, хлор или предпочтительно фтор.

[00115] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I или их фармацевтически приемлемых солей кольцо B представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо или тиофеновое кольцо. В других вариантах реализации кольцо B представляет собой пиридильное кольцо. В других вариантах реализации кольцо B представляет собой пиримидинильное кольцо. В других вариантах реализации кольцо B представляет собой тиофеновое кольцо.

[00116] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I или их фармацевтически приемлемых солей J^D представляет собой хлор, фтор или отсутствует. В некоторых вариантах реализации J^D представляет собой фтор.

[00117] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I или их фармацевтически приемлемых солей J^A представляет собой водород.

[00118] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I или их фармацевтически приемлемых солей кольцо C представляет собой моноциклическое 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O или S. В некоторых из таких вариантов реализации кольцо C представляет собой оксазольное или изоксазольное кольцо. В некоторых из таких соединений или их фармацевтически приемлемых солей кольцо C является незамещенным, а в других вариантах реализации кольцо C представляет собой замещенное оксазольное или изоксазольное кольцо.

[00119] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I или их фармацевтически приемлемых солей X^1 представляет собой N. В некоторых из таких вариантов реализации кольцо C представляет собой оксазольное или изоксазольное кольцо. В других вариантах реализации кольцо C является незамещенным, а в других вариантах реализации кольцо C представляет собой незамещенное оксазольное или изоксазольное кольцо. В некоторых из таких вариантов реализации кольцо B представляет собой фенил. В некоторых из таких вариантов реализации J^B представляет собой галоген, например, хлор или предпочтительно фтор. В других вариантах реализации J^B находится в орто-положении относительно точки присоединения метиленового мостика между кольцом с X^1 и кольцом B. В некоторых из таких соединений или их фармацевтических приемлемых солей n равен 1. В некоторых из таких соединений или их фармацевтически приемлемых солей, в которых n равен 1, J^B находится в орто-положении относительно точки присоединения метиленового мостика между кольцом с X^1 и кольцом B. В некоторых из таких вариантов реализации J^D представляет собой галоген, например, хлор или предпочтительно фтор.

[00120] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I или их фармацевтически приемлемых солей X^1 представляет собой N, и p равен 0. В некоторых из таких вариантов реализации кольцо C представляет собой оксазольное или изоксазольное кольцо. В некоторых из таких вариантов реализации кольцо B представляет собой фенил. В некоторых из таких вариантов реализации J^B представляет собой галоген, например, хлор или предпочтительно фтор. В других вариантах реализации J^B находится в орто-положении относительно точки присоединения метиленового мостика между кольцом с X^1 и кольцом B. В некоторых из таких вариантов реализации n равен 1. В некоторых из таких вариантов

реализации, в которых n равен 1, J^B находится в орто-положении относительно точки присоединения метиленового мостика между кольцом с X^1 и кольцом B, и J^D представляет собой галоген, например, хлор или предпочтительно фтор.

[00121] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I или их фармацевтически приемлемых солей X^1 представляет собой N, и кольцо C представляет собой изоксазолильное кольцо. В некоторых из таких вариантов реализации кольцо B представляет собой фенил. В некоторых из таких вариантов реализации, в которых кольцо B представляет собой фенил, J^B представляет собой галоген, например, хлор или предпочтительно фтор. В других вариантах реализации, в которых кольцо B представляет собой фенил, n равен 1. В других вариантах реализации, в которых кольцо B представляет собой фенил, и n равен 1, J^B представляет собой галоген, предпочтительно фтор. В других вариантах реализации, в которых кольцо B представляет собой фенил, J^B находится в орто-положении относительно точки присоединения метиленового мостика между кольцом с X^1 и кольцом B. В других вариантах реализации, в которых кольцо B представляет собой фенил, J^B находится в орто-положении относительно точки присоединения метиленового мостика между кольцом с X^1 и кольцом B, и J^B предпочтительно представляет собой галоген, например, хлор или фтор. В некоторых из таких соединений или их фармацевтически приемлемых солей J^D представляет собой галоген. В некоторых из таких соединений или их фармацевтически приемлемых солей J^D представляет собой фтор.

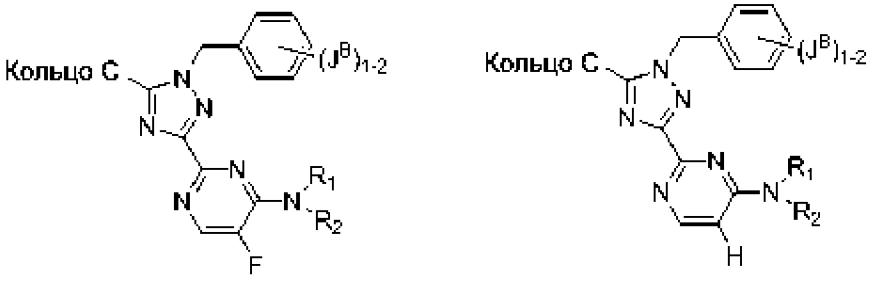
[00122] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I или их фармацевтически приемлемых солей X^1 представляет собой C с заместителем (с образованием, например, CH, C(C_{1-4} алкил), C(C_{1-4} галогеналкил), CCl или CF). В некоторых из таких вариантов реализации кольцо C представляет собой оксазольное или изоксазольное кольцо. В некоторых из таких вариантов реализации кольцо C является незамещенным, а в других вариантах реализации кольцо C представляет собой незамещенное оксазольное или изоксазольное кольцо. В некоторых из таких вариантов реализации кольцо B представляет собой фенил. В некоторых из таких соединений или их фармацевтически приемлемых солей J^B представляет собой галоген, например, хлор или предпочтительно фтор. В некоторых из таких вариантов реализации J^B находится в орто-положении относительно точки присоединения метиленового мостика между кольцом с X^1 и кольцом B. В некоторых из таких соединений или их фармацевтически пиремлемых солей n равен 1. В некоторых из таких соединений или их фармацевтически приемлемых солей, в которых n равен 1, J^B находится в орто-положении относительно точки присоединения метиленового мостика между кольцом с X^1 и кольцом B. В некоторых из

таких соединений или их фармацевтически приемлемых солей J^D представляет собой галонен, например, хлор или предпочтительно фтор.

[00123] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I или их фармацевтически приемлемых солей X^1 представляет собой C с заместителем (с образованием, например, CH, C(C_{1-4} алкил), C(C_{1-4} галогеналкил), CCl или CF), и p равен 0. В некоторых из таких вариантов реализации кольцо C представляет собой оксазольное или изоксазольное кольцо. В некоторых из таких вариантов реализации кольцо B представляет собой фенил. В некоторых из таких вариантов реализации J^B представляет собой галоген, например, хлор или предпочтительно фтор. В других вариантах реализации J^B находится в орто-положении относительно точки присоединения метиленового мостика между кольцом с X^1 и кольцом B. В некоторых из таких соединений или их фармацевтических приемлемых солей n равен 1. В некоторых из таких соединений или их фармацевтически приемлемых солей, в которых n равен 1, J^B находится в орто-положении относительно точки присоединения метиленового мостика между кольцом с X^1 и кольцом B. В некоторых из таких соединений или их фармацевтически приемлемых солей J^D представляет собой галоген, например, хлор или предпочтительно фтор.

[00124] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I или их фармацевтически приемлемых солей X^1 представляет собой C с заместителем (с образованием, например, CH, C(C_{1-4} алкил), C(C_{1-4} галогеналкил), CCl или CF), а кольцо C представляет собой изоксазолильную группу. В некоторых из таких вариантов реализации кольцо B представляет собой фенил. В некоторых из таких вариантов реализации, в которых кольцо B представляет собой фенил, J^B представляет собой галоген, например, хлор или предпочтительно фтор. В других вариантах реализации, в которых кольцо B представляет собой фенил, n равен 1. В других вариантах реализации, в которых кольцо B представляет собой фенил, и n равен 1, J^B представляет собой галоген, предпочтительно фтор. В других вариантах реализации, в которых кольцо B представляет собой фенил, J^B находится в орто-положении относительно точки присоединения метиленового мостика между кольцом с X^1 и кольцом B. В других вариантах реализации, в которых кольцо B представляет собой фенил, J^B находится в орто-положении относительно точки присоединения метиленового мостика между кольцом с X^1 и кольцом B, и J^B предпочтительно представляет собой галоген, например, хлор или фтор. В некоторых из таких вариантов реализации J^D представляет собой галоген. В некоторых из таких соединений или их фармацевтически приемлемых солей J^D представляет собой фтор.

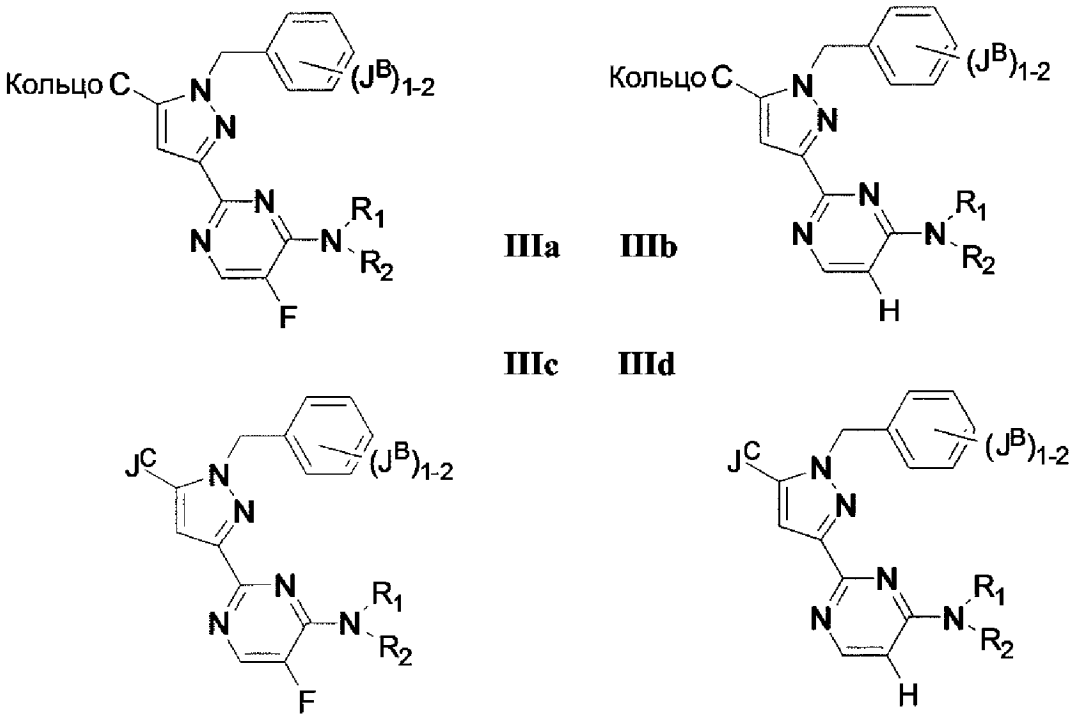
[00125] Настоящее изобретение также относится к некоторым вариантам реализации соединений Формулы I, имеющим структуру, представленную Формулами IIa или IIb, или их фармацевтически приемлемым солям:



Формула IIa Формула IIb;

где каждый J^B представляет собой галоген; и кольцо C представляет собой незамещенное оксазольное или изоксазольное кольцо.

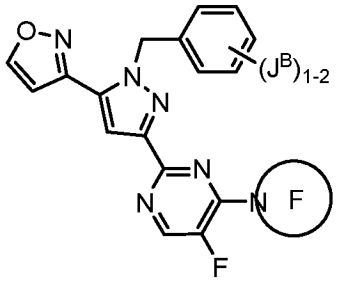
[00126] Настоящее изобретение также относится к некоторым вариантам реализации соединений Формулы II, имеющим структуру, представленную Формулами **IIIa–IIId**, или их фармацевтически приемлемым солям:



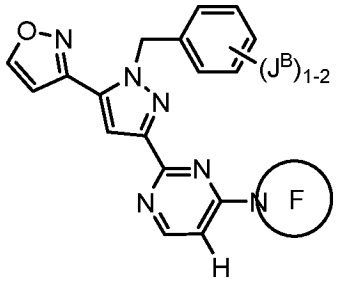
Формула IIIa-IIId,

где каждый J^B представляет собой галоген; и кольцо C представляет собой незамещенное оксазольное или изоксазольное кольцо.

[00127] Настоящее изобретение относится также к некоторым вариантам реализации соединений Формул IIIa и IIIb, имеющим структуру, представленную **Формулой IVa и Формулой IVb**, или их фармацевтически приемлемым солям:



Формула IVa



Формула IVb,

где каждый J^B представляет собой галоген;

и кольцо F представляет собой моноциклическое или бициклическое 4-10-членное гетероциклическое кольцо или моноциклическое или бициклическое 5-10-членное гетероарильное кольцо; где указанное 4-10-членное гетероциклическое кольцо или 5-10-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит до 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и необязательно и независимо замещено до 3 групп R^5.

[00128] В некоторых вариантах реализации соединений **Формулы IVa или Формулы IVb** или их фармацевтически приемлемых солей кольцо F замещено:

(i) 3 группами R^5; где по меньшей мере две указанные группы являются одинаковыми, или

(ii) 0, 1 или 2 группами R^5; где если кольцо F замещено 2 группами R^5, то каждая группа R^5 выбрана независимо;

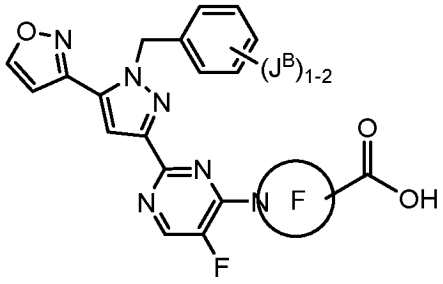
где каждый R^5 выбран из фтора, метила, этила, метокси, трифторметила, трифторметокси, гидроксила, C_{1-6} (гидрокси)алкила, оксо, −CN, −O(C_{1-6} алкил)-$COOR^Z$, −NH(C_{1-6} алкил)-$COOR^Z$, −(C_{1-6} алкил)-$COOR^Z$, −$COOR^Z$, −COR^Z, −$CON(R^Z)_2$, −$NHCOOR^Z$, −$NHCON(R^Z)_2$, −$CONHSO_2R^Z$, −$NHCOR^Z$, −NH(C_{1-6} алкил)-$CON(R^Z)_2$, −$N(R^Z)_2$, −SO_2R^Z, −$SO_2N(R^Z)_2$, −SO_2NHCOR^Z, −$SO_2NHCOOR^Z$, фенила, бензила или 5- или 6-членного гетероциклического или гетероарильного кольца; где каждый указанный фенил, бензил или 5-6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо необязательно замещено 1 или 2 группами R^{Za};

где каждый R^Z независимо выбран из водорода, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила; и

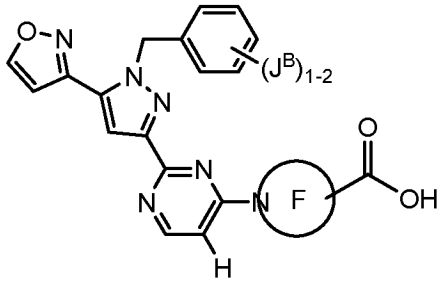
где каждый R^{Za} независимо выбран из водорода, галогена, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, оксо и –COOH.

[00129] В некоторых вариантах реализации соединений **Формулы IVa или Формулы Ivb** или их фармацевтически приемлемых солей по меньшей мере один из R^5 представляет собой фрагмент –COOH, или по меньшей мере один фрагмент R^5 замещен фрагментом –COOH.

[00130] Настоящее изобретение относится также к некоторым вариантам реализации соединений **Формулы IVa** или **Формулы IVb**, имеющим структуру, представленную **Формулой Va** или **Формулой Vb**, или их фармацевтически приемлемым солям:



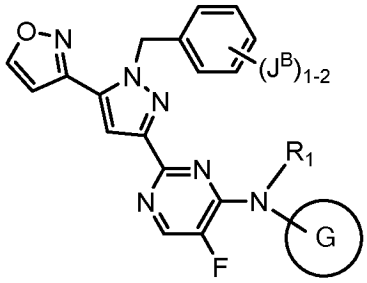
Формула Va



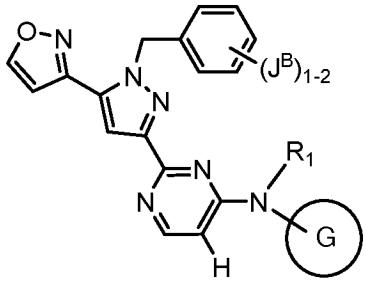
Формула Vb,

где F представляет собой кольцо, содержащее атом азота, присоединенный к пиримидину, и где кольцо F необязательно и независимо дополнительно замещено 1 или 2 группами R^5.

[00131] Настоящее изобретение также относится к некоторым вариантам реализации соединений **Формулы I**, имеющим структуру **Формулы VIa** или **Формулы VIb**, или их фармацевтически приемлемым солям:



Формула VIa



Формула VIb,

где каждый J^B представляет собой галоген;

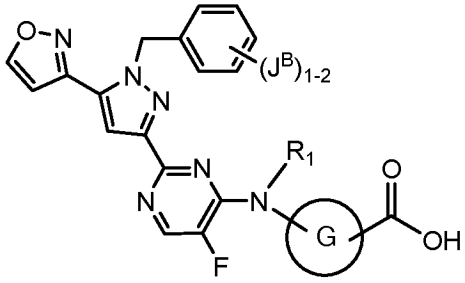
R^1 представляет собой водород или $C_{1\text{-}6}$ алкил;

и кольцо G представляет собой моноциклическое или бициклическое 4-10-членное гетероциклическое кольцо или моноциклическое или бициклическое 5-10-членное гетероарильное кольцо; где указанное 4-10-членное гетероциклическое кольцо или 5-10-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит до 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и необязательно и независимо замещено до 3 групп R^{5a}.

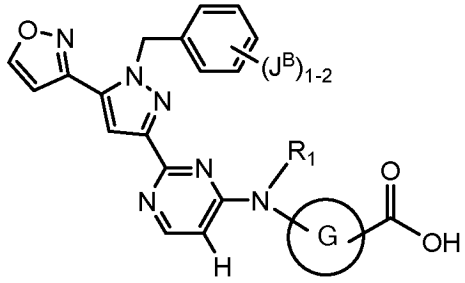
В некоторых из таких соединений или их фармацевтически приемлемых солей каждый R^{5a} выбран из фтора, метила, этила, метокси, трифторметила, трифторметокси, гидроксила, C_{1-6} (гидрокси)алкила, оксо, −CN, $-O(C_{1-6}$ алкил)-$COOR^{Zb}$, $-NH(C_{1-6}$ алкил)-$COOR^{Zb}$, $-(C_{1-6}$ алкил)-$COOR^{Zb}$, $-COOR^{Zb}$, $-COR^{Zb}$, $-CON(R^{Zb})_2$, $-NHCOOR^{Zb}$, $-NHCON(R^{Zb})_2$, $-CONHSO_2R^{Zb}$, $-NHCOR^{Zb}$, $-NH(C_{1-6}$ алкил)-$CON(R^{Zb})_2$, $-N(R^{Zb})_2$, $-SO_2R^{Zb}$, $-SO_2N(R^{Zb})_2$, $-SO_2NHCOR^{Zb}$, $-SO_2NHCOOR^{Zb}$, фенила, бензила или 5- или 6-членного гетероциклического или гетероарильного кольца; где каждый указанный фенил, бензил или 5-6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо необязательно замещено 1 или 2 группами R^{Zc}; где каждый R^{Zb} независимо выбран из водорода, C_{1-4} алкила, C_{1-4} фторалкила; и где каждый R^{Zc} независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} фторалкила, оксо и –COOH.

В некоторых из таких соединений или их фармацевтически приемлемых солей по меньшей мере один из R^{5a} представляет собой фрагмент –COOH, или по меньшей мере один из R^{5a} содержит фрагмент –COOH.

[00132] Настоящее изобретение относится также к некоторым вариантам реализации соединений **Формулы VIa** или **Формулы VIb**, имеющим структуру, представленную **Формулой VIIa** или **Формулой VIIb**, или их фармацевтически приемлемым солям:



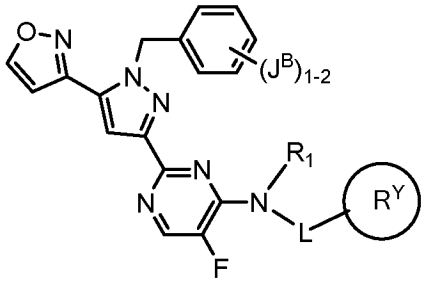
Формула VIIa



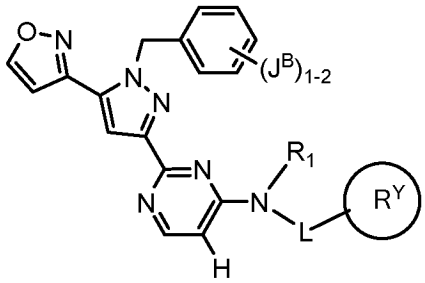
Формула VIIb

где кольцо G необязательно и независимо дополнительно замещено 1 или 2 группами R^{5a}.

[00133] Настоящее изобретение относится также к некоторым вариантам реализации соединений **Формулы IIIa** или **Формулы IIIc**, имеющим структуру, представленную **Формулой VIIIa** или **Формулой VIIIb**, или их фармацевтически приемлемым солям:



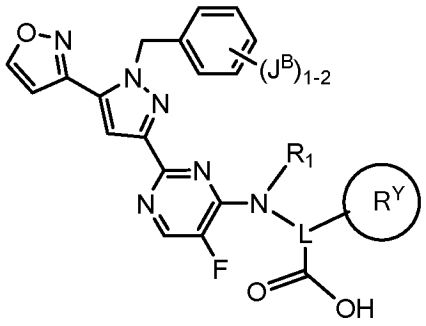
Формула VIIIa



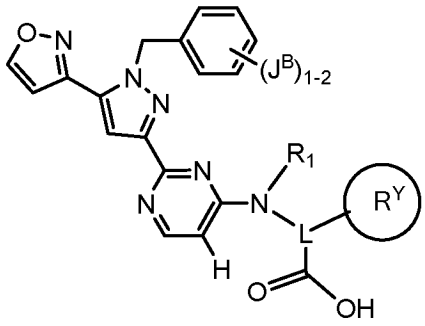
Формула VIIIb

где J^B представляет собой галоген; R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил; L представляет собой C_{1-6} алкильную группу, необязательно и независимо замещенную до трех группами R^{5a}; и кольцо R^Y представляет собой моноциклическое или бициклическое 4-10-членное гетероциклическое кольцо или моноциклическое или бициклическое 5-10-членное гетероарильное кольцо; где указанное 4-10-членное гетероциклическое кольцо или 5-10-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит до 3 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и необязательно и независимо замещено до 3 групп R^{5b}.

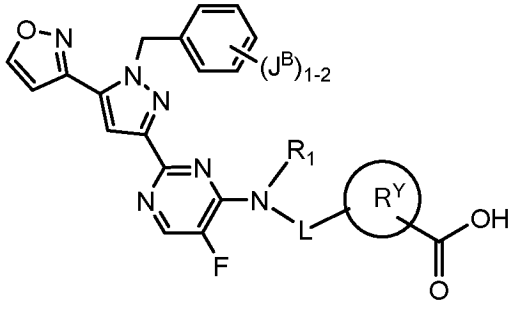
[00134] Настоящее изобретение также относится к некоторым вариантам реализации соединений **Формулы VIIIa** или **Формулы VIIIb**, имеющим структуру, представленную **Формулами IXa или Ixb или Формулами Xa или Xb**, или их фармацевтически приемлемым солям:



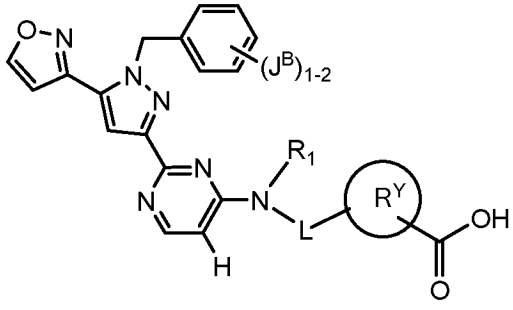
Формула IXa



Формула IXb



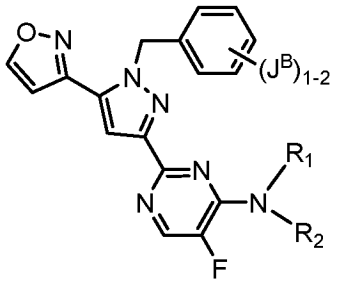
Формула Xa



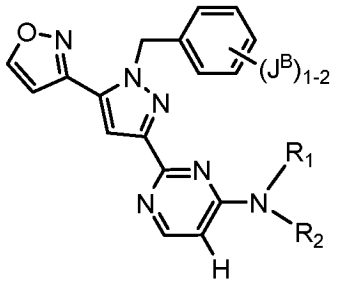
Формула Xb

где в **Формуле IXa или Формуле IXb** линкер L дополнительно необязательно и независимо замещен до двух группами R^{5a}; и в **Формуле Xa или Формуле Xb** кольцо R^Y дополнительно необязательно и независимо замещено до двух группами R^{5b}.

[00135] Настоящее изобретение относится также к некоторым вариантам реализации соединений **Формулы IIIa** или **Формулы IIIb**, имеющим структуру, представленную **Формулой XIa** или **Формулой XIb**, или их фармацевтически приемлемым солям:



Формула XIa

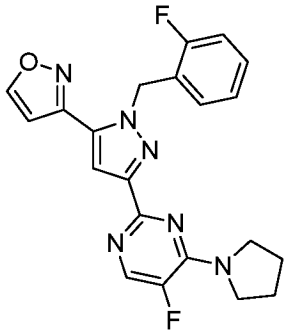
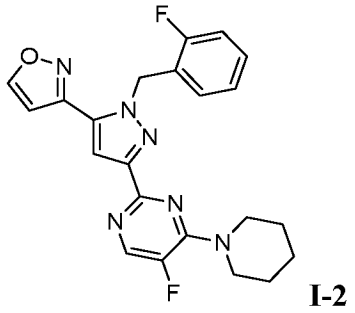
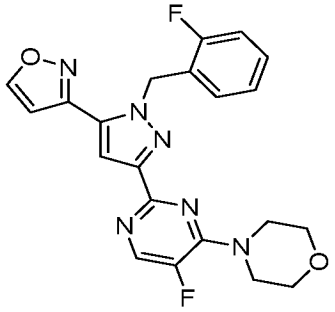
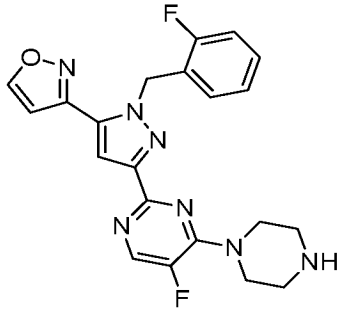


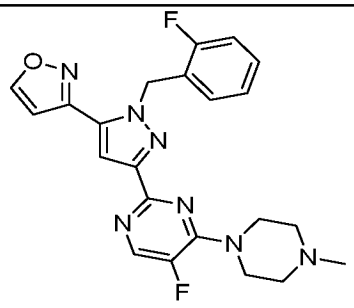
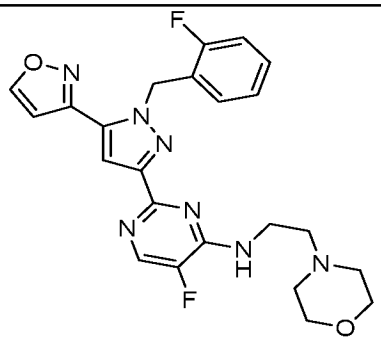
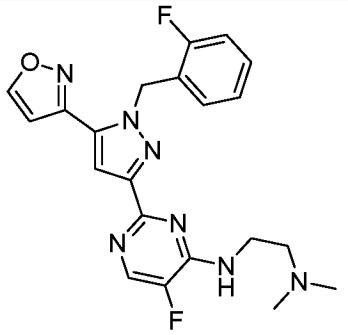
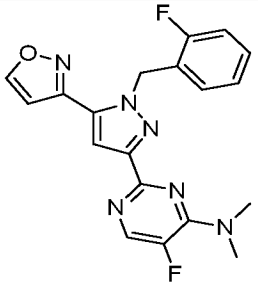
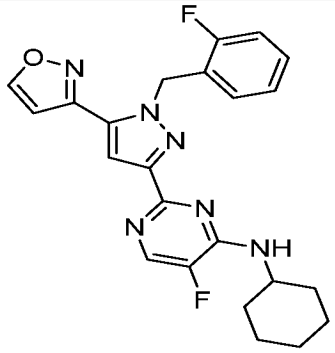
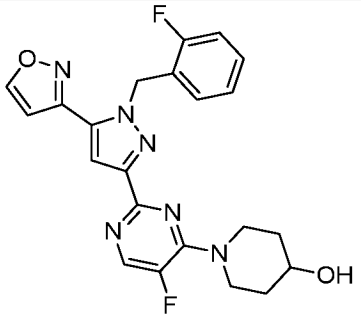
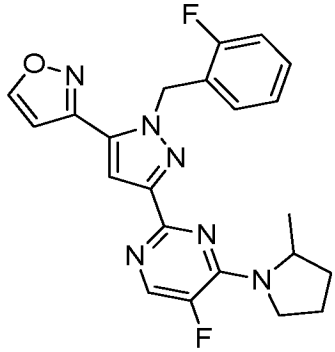
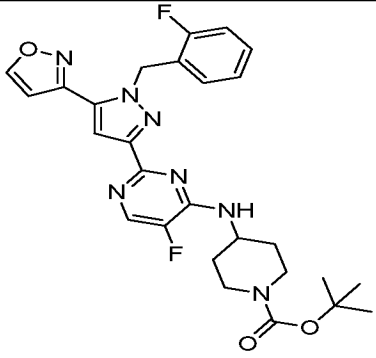
Формула XIb

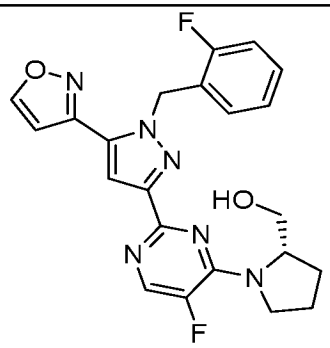
где J^B представляет собой галоген; R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил; и R^2 представляет собой C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную до трех группами R^{5a}.

[00136] В некоторых вариантах реализации изобретения соединения **Формулы I** выбраны из соединений, перечисленных в Таблице 1A, Таблице 1B, Таблице 1C и Таблице 1D.

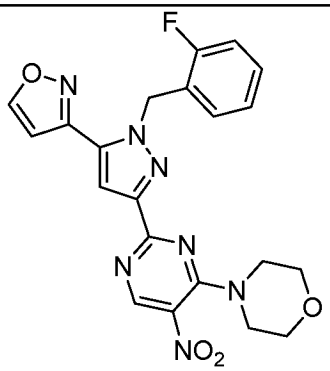
Таблица 1A

 **I-1**	 **I-2**
 **I-3**	 **I-4**

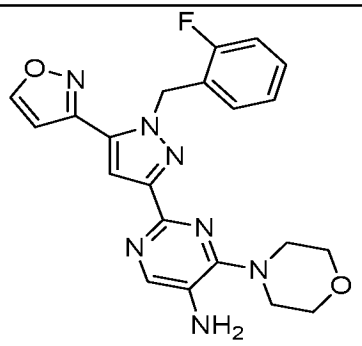
 **I-5**	 **I-6**
 **I-7**	 **I-8**
 **I-9**	 **I-10**
 **I-11**	 **I-12**



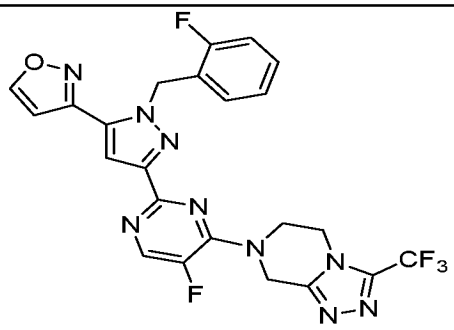
I-13



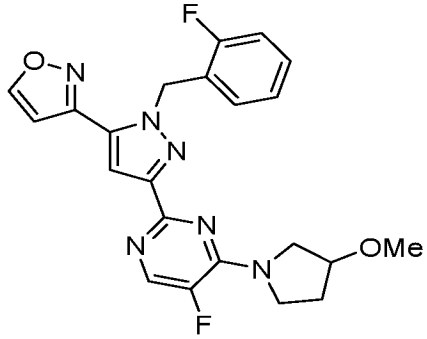
I-14



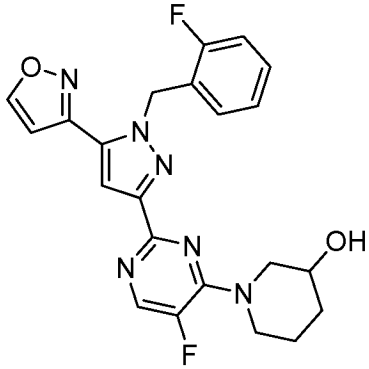
I-15



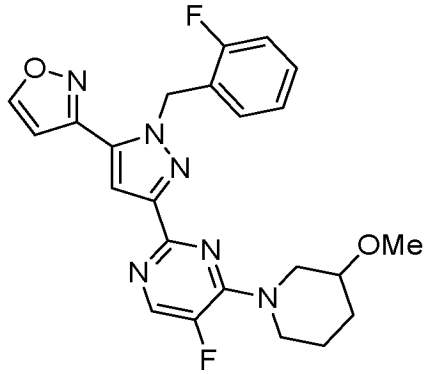
I-16



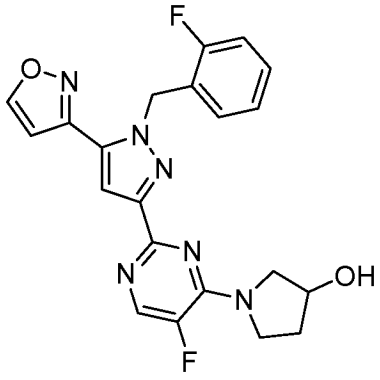
I-17



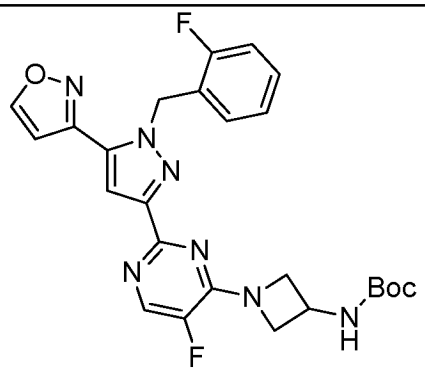
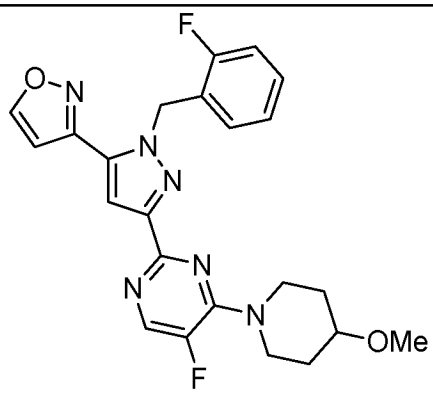
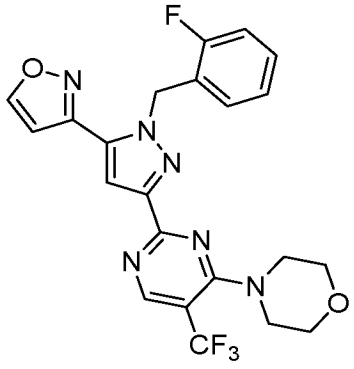
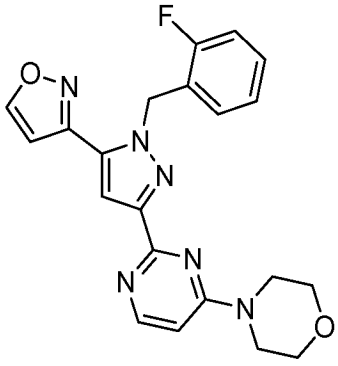
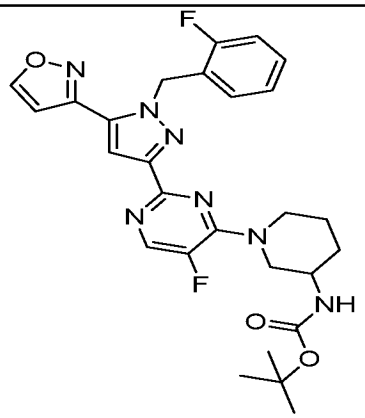
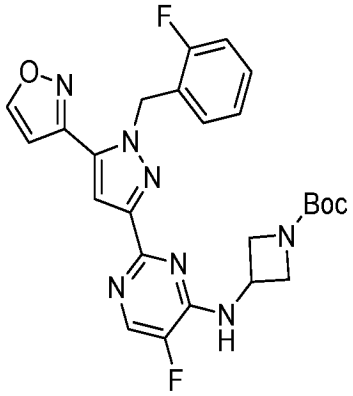
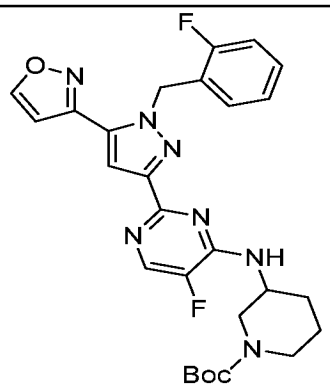
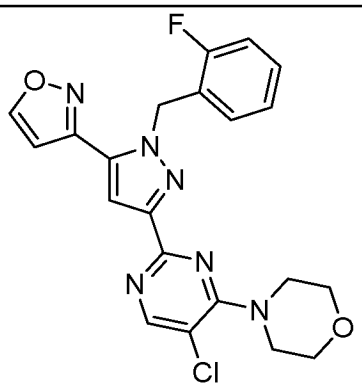
I-18

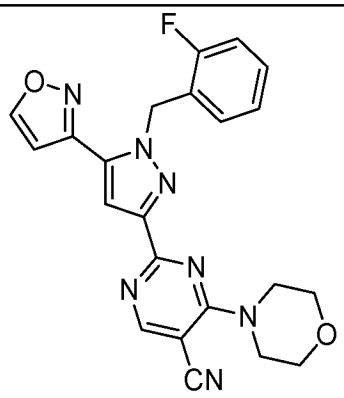


I-19

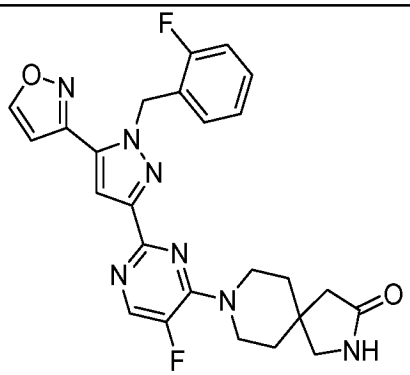


I-20

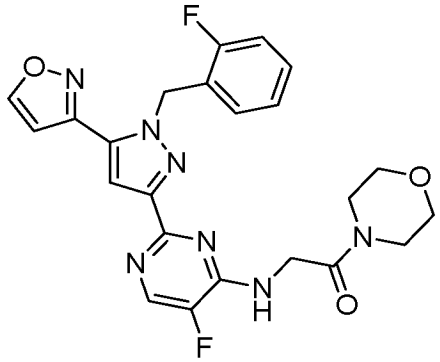
 I-21	 I-22
 I-23	 I-24
 I-25	 I-26
 I-27	 I-28



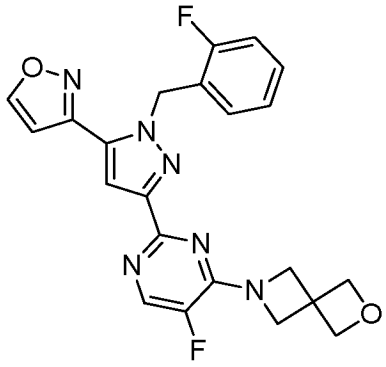
I-29



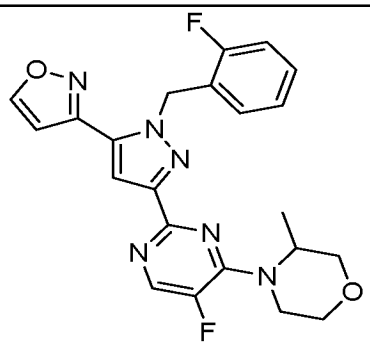
I-30



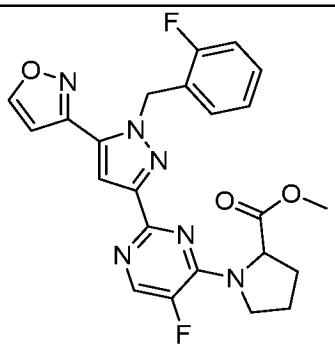
I-31



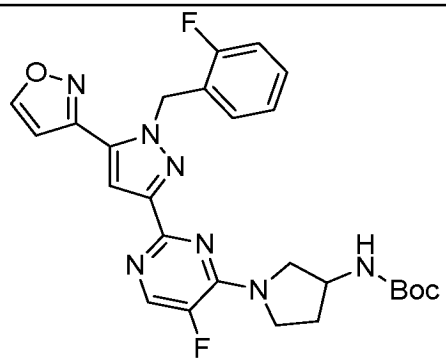
I-32



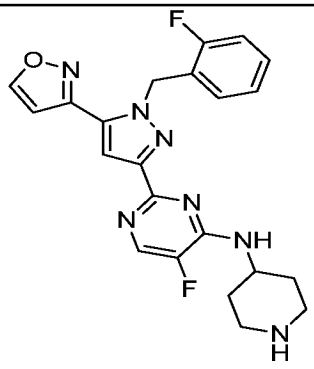
I-33



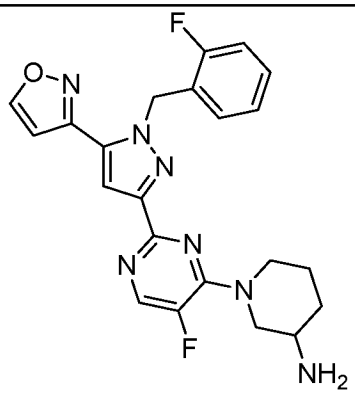
I-34

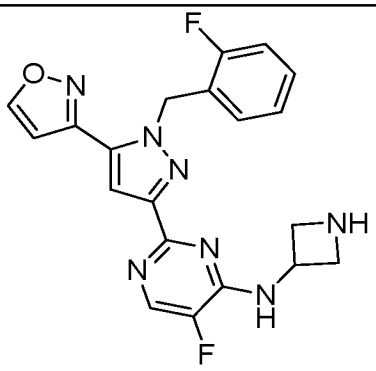


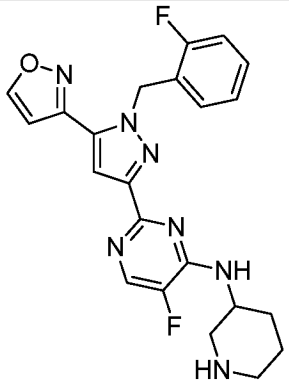
I-35

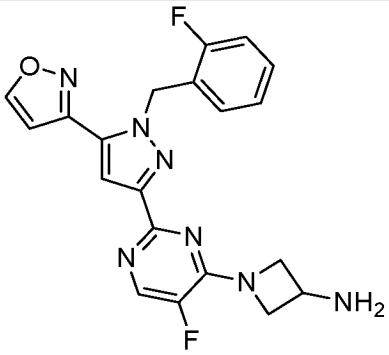


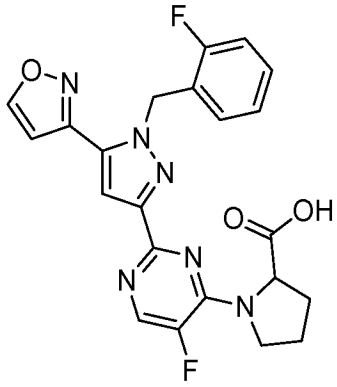
I-36

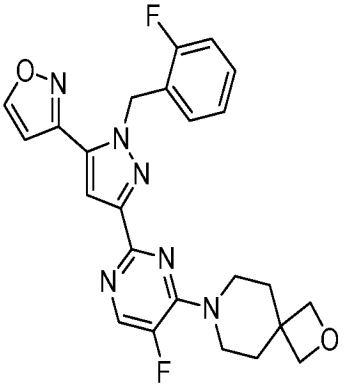

I-37

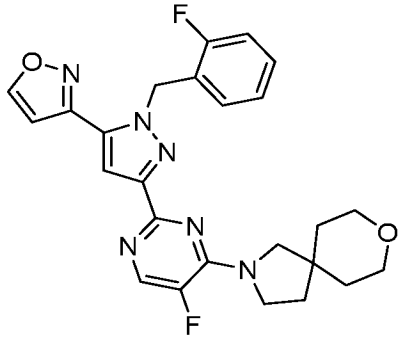

I-38

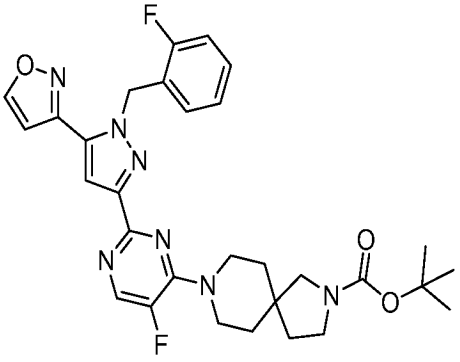

I-39

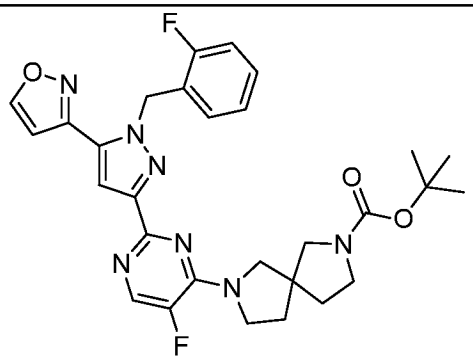

I-40


I-41

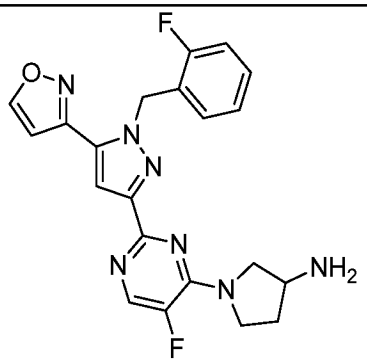

I-42


I-43

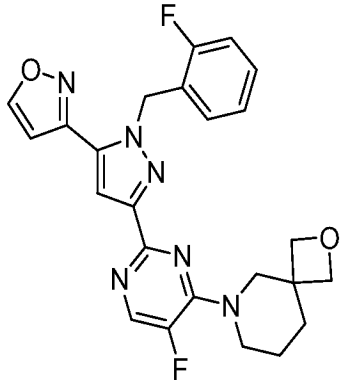

I-44



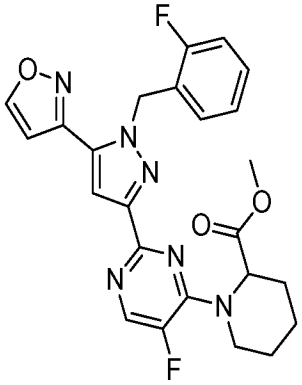
I-45



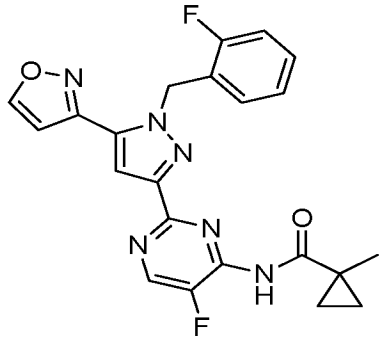
I-46



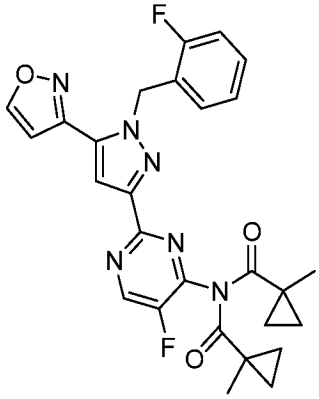
I-47



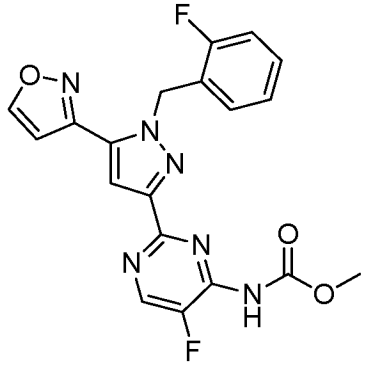
I-48



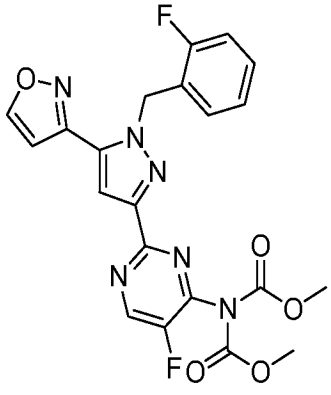
I-49



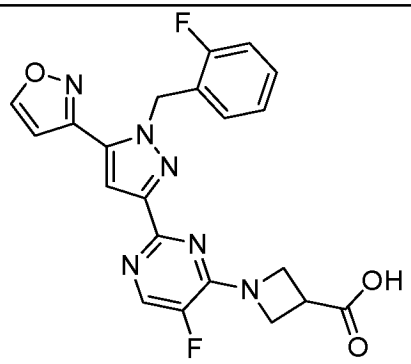
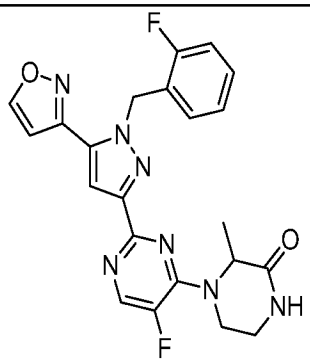
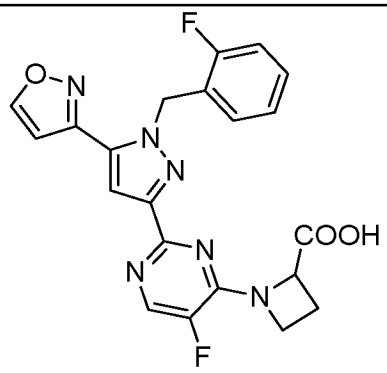
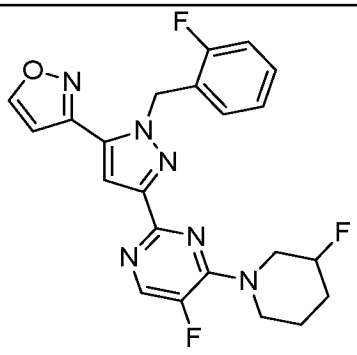
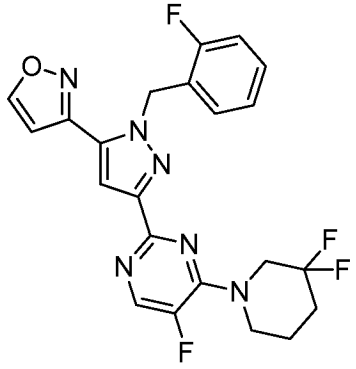
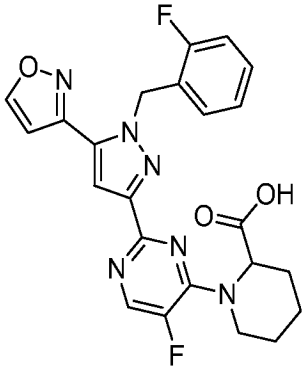
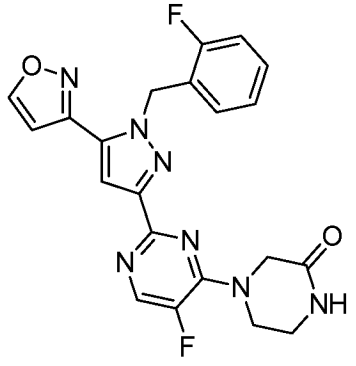
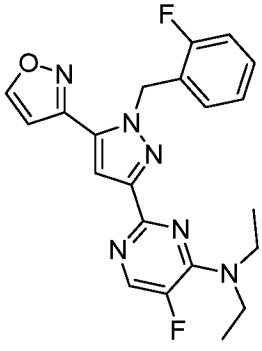
I-50

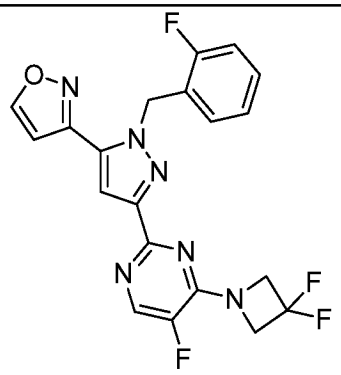
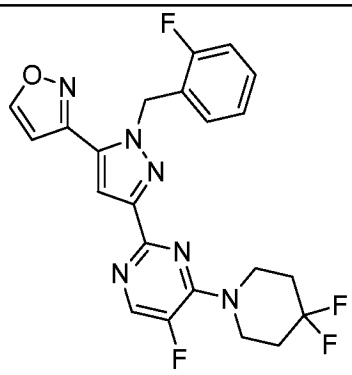
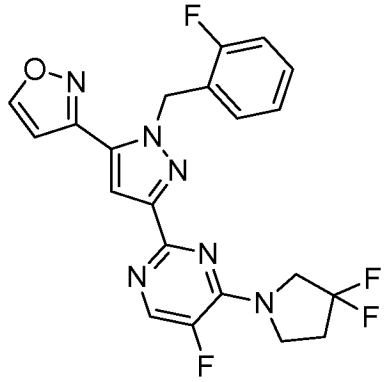
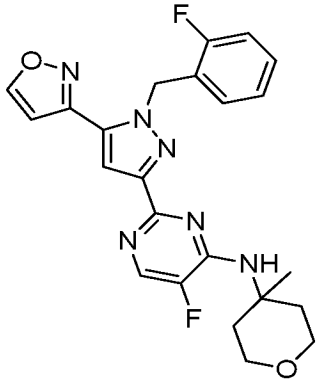
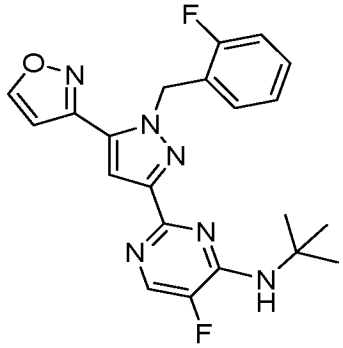
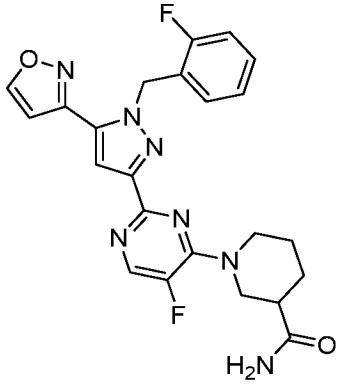
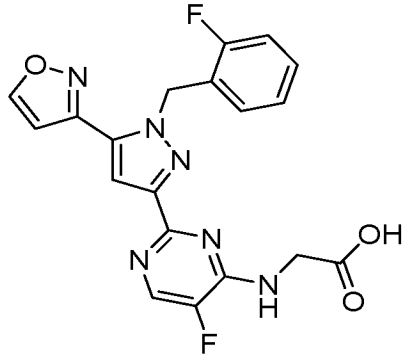
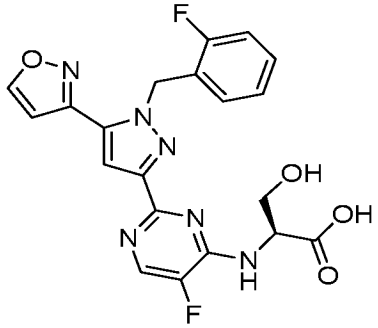


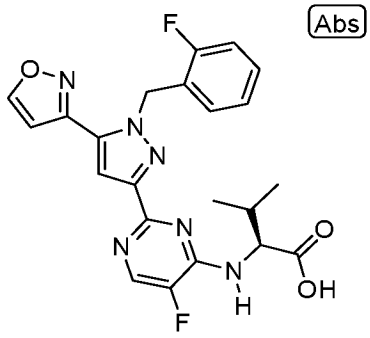
I-51



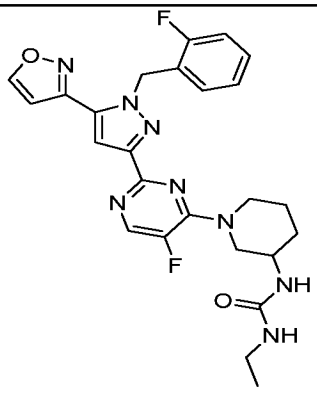
I-52

 **I-53**	 **I-54**
 **I-55**	 **I-56**
 **I-57**	 **I-58**
 **I-59**	 **I-60**

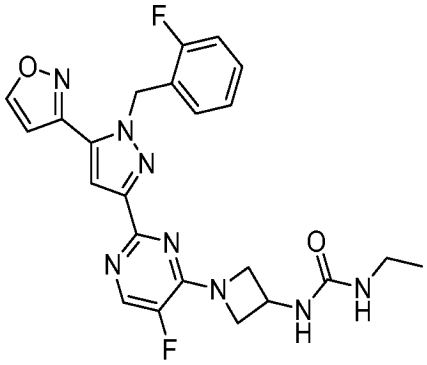
 **I-61**	 **I-62**
 **I-63**	 **I-64**
 **I-65**	 **I-66**
 **I-67**	 **I-68**



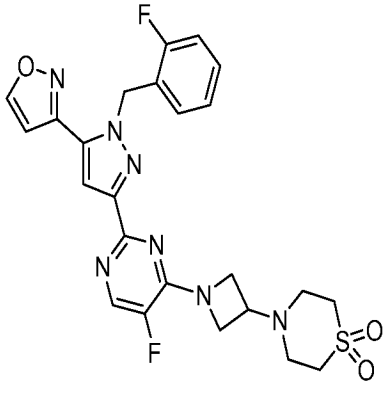
I-69



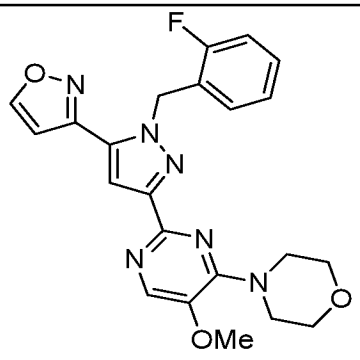
I-70



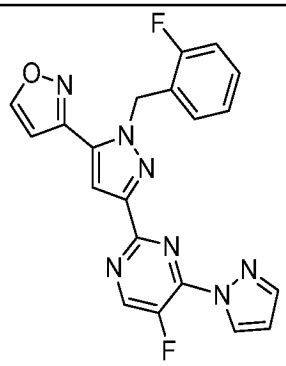
I-71



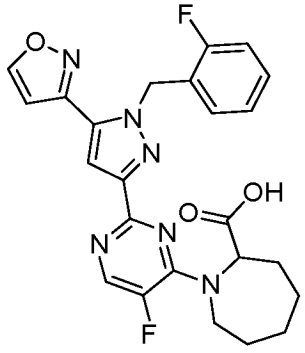
I-72



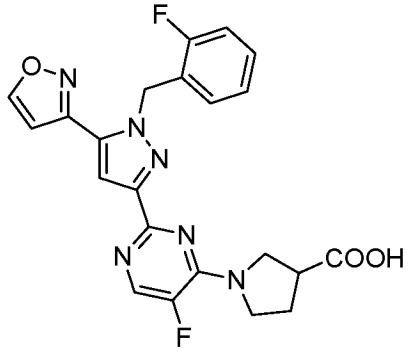
I-73



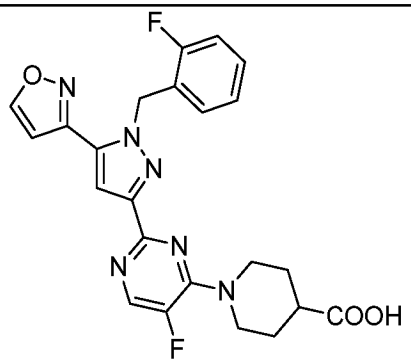
I-74



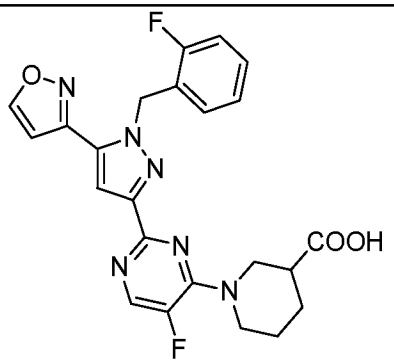
I-75



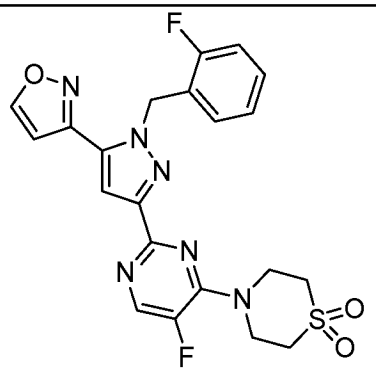
I-76



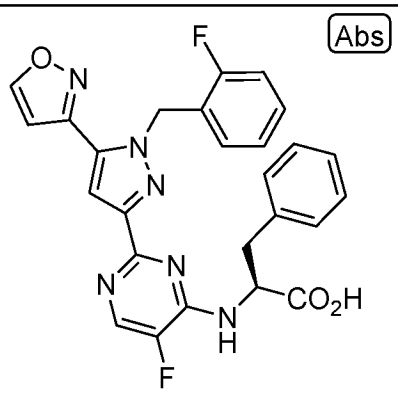
I-77



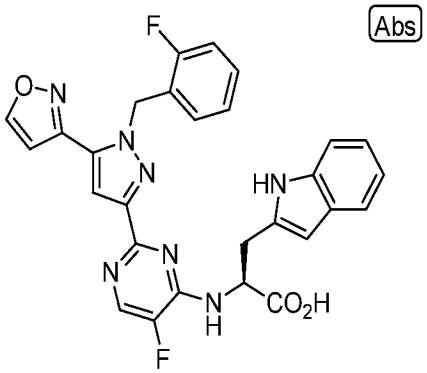
I-78



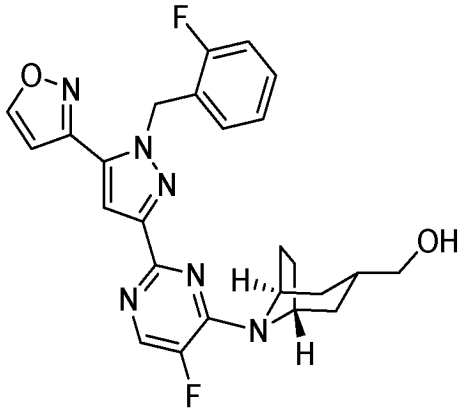
I-79



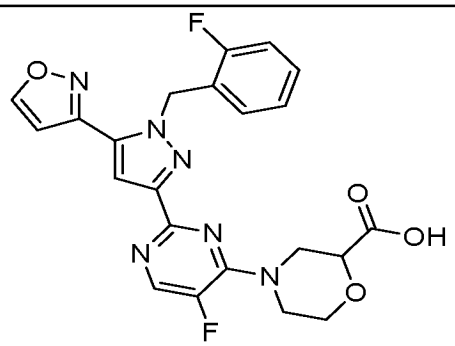
I-80



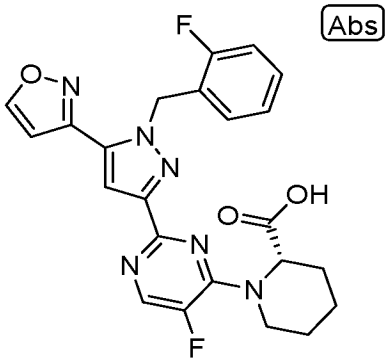
I-81



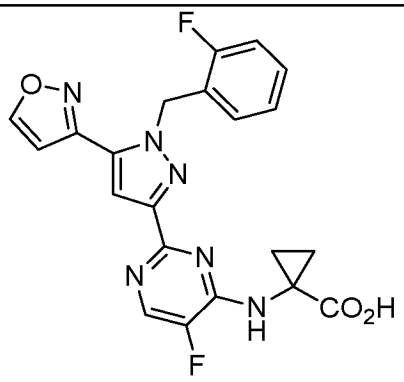
I-82



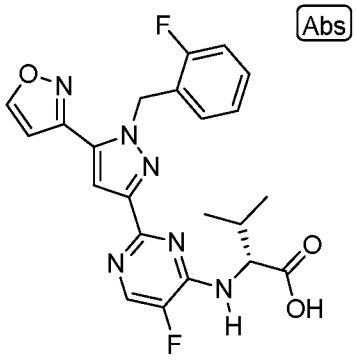
I-83



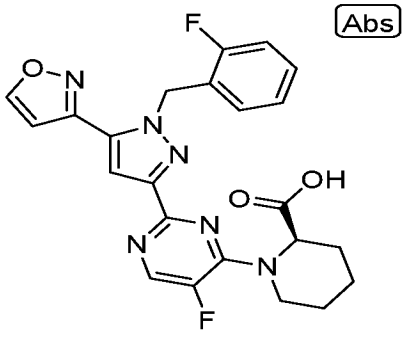
I-84



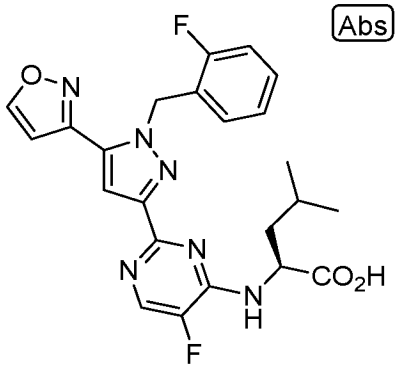
I-85



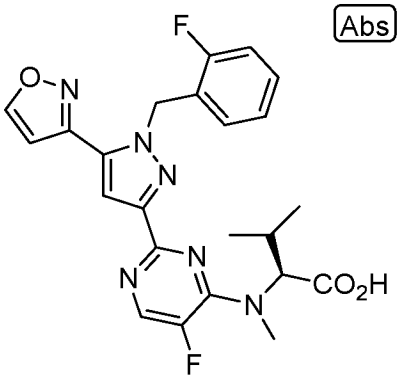
I-86



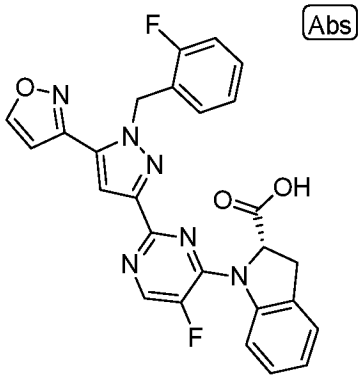
I-87



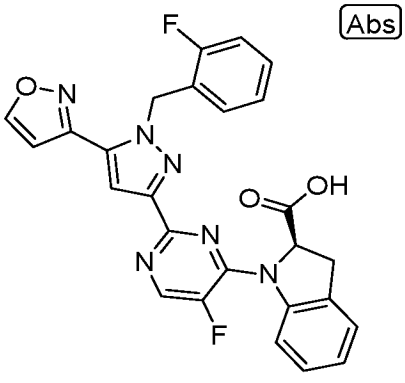
I-88



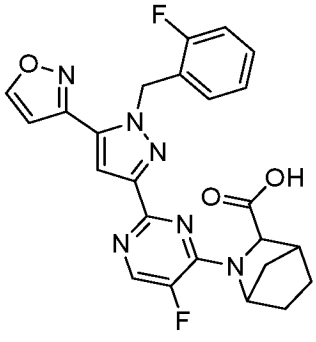
I-89



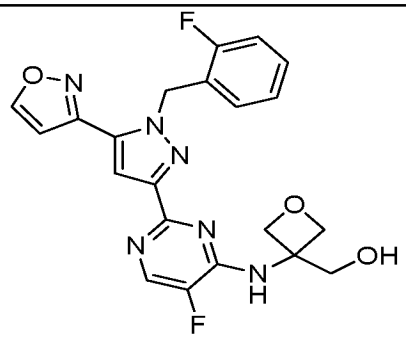
I-90



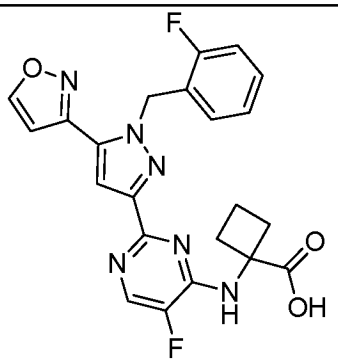
I-91



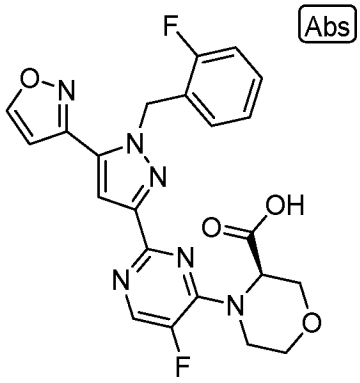
I-92



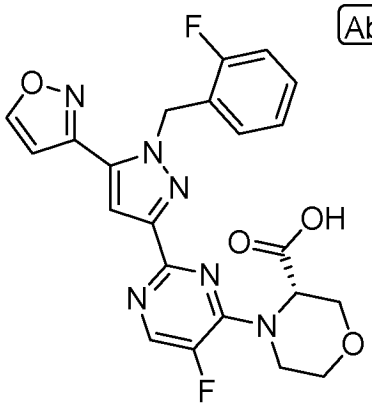
I-93



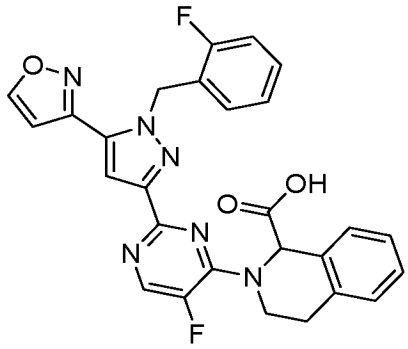
I-94



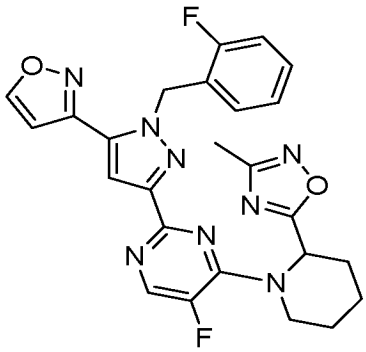
I-95



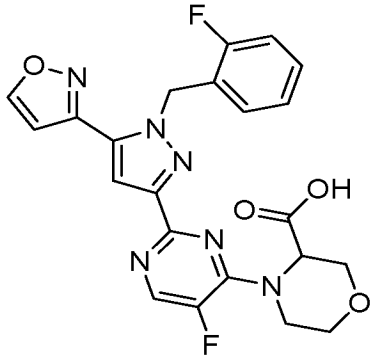
I-96



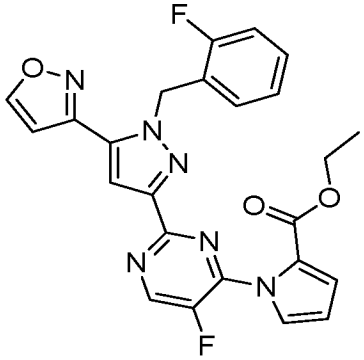
I-97



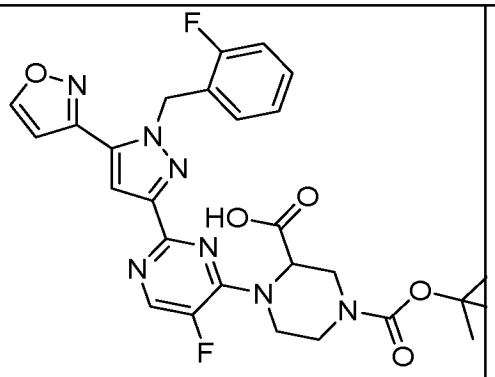
I-98



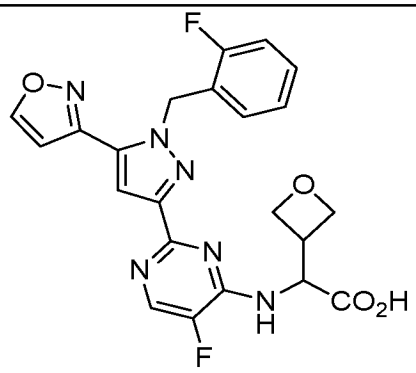
I-99



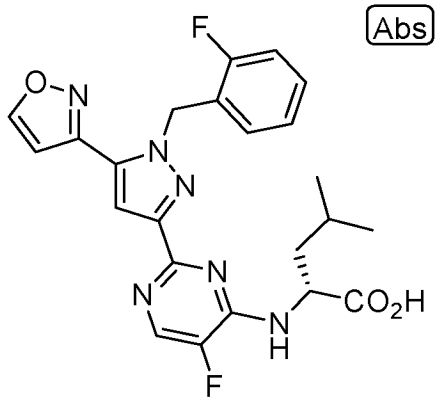
I-100



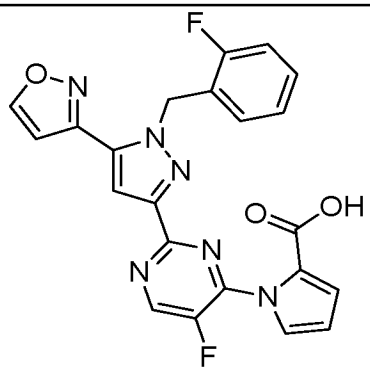
I-101



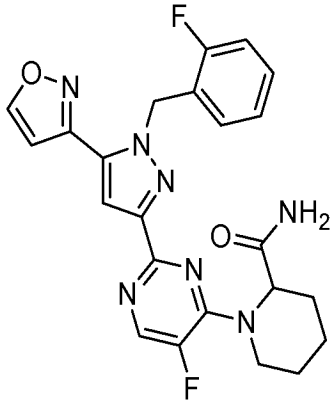
I-102



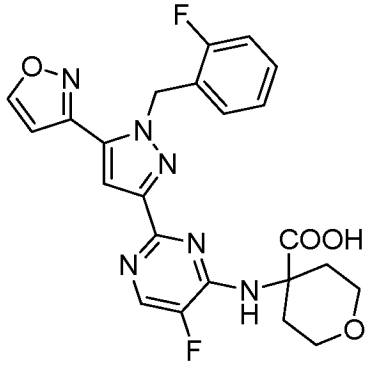
I-103



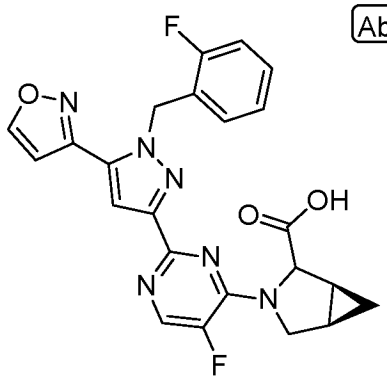
I-104



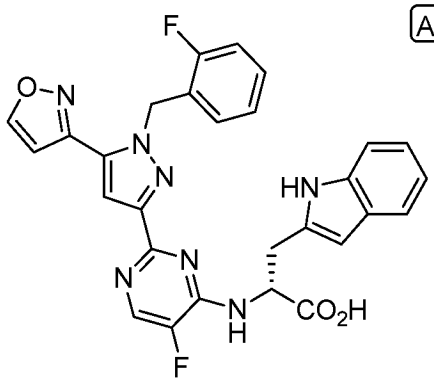
I-105



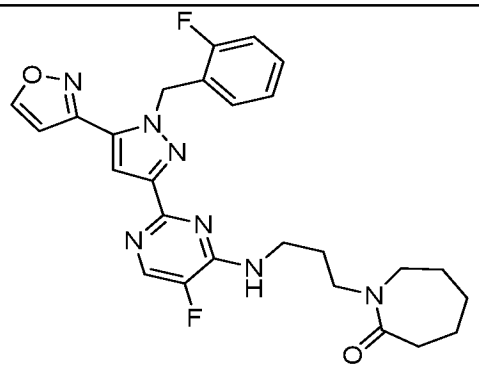
I-106



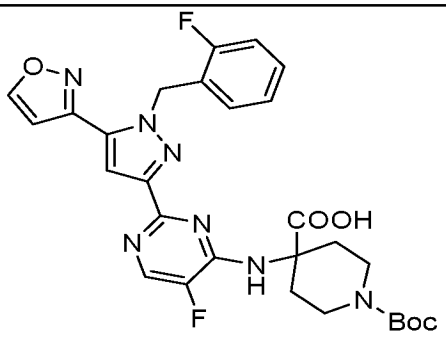
I-107



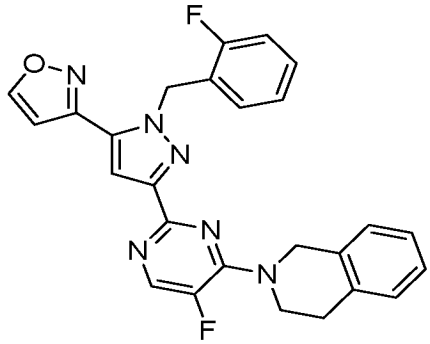
I-108



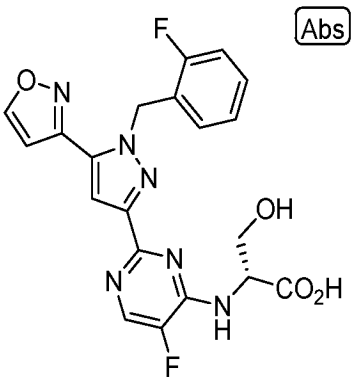
I-109



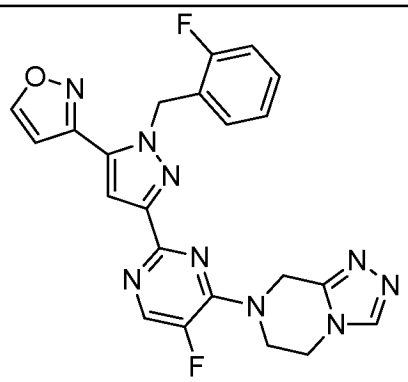
I-110



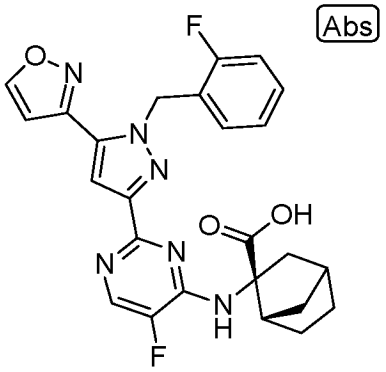
I-111



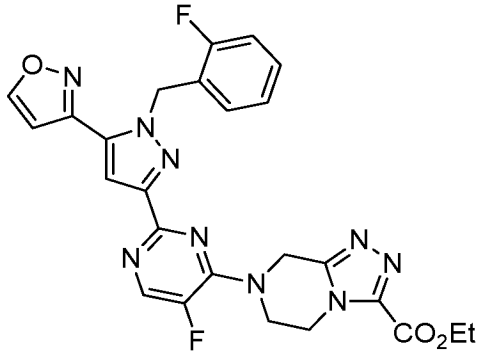
I-112



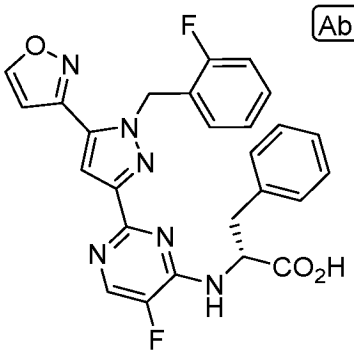
I-113



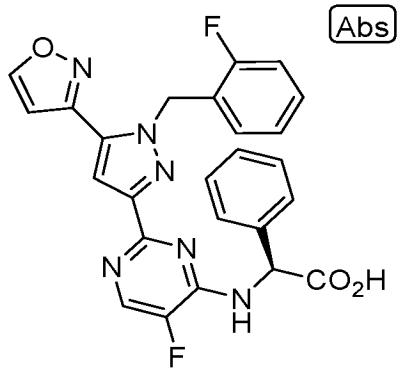
I-114



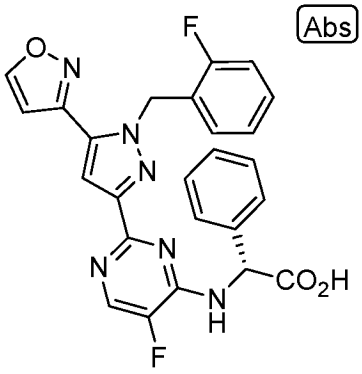
I-115



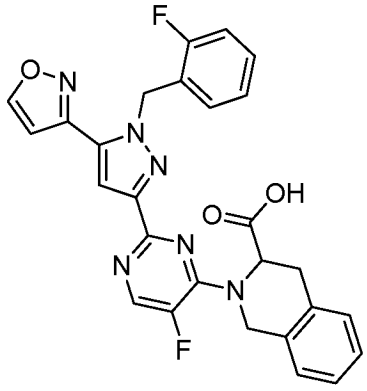
I-116



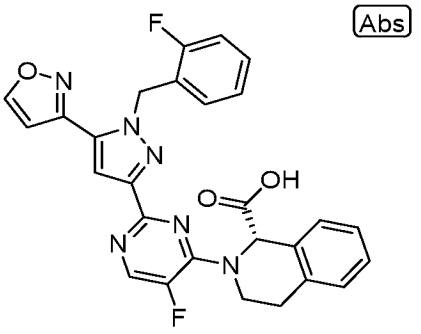
I-117



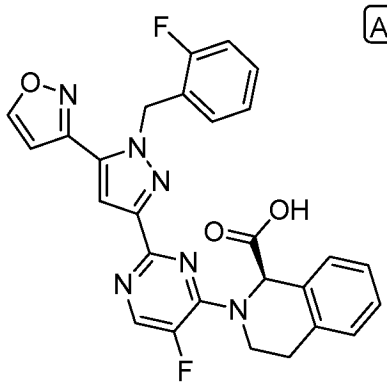
I-118



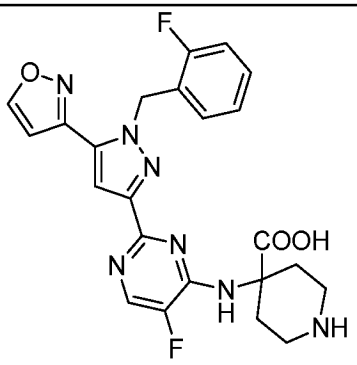
I-119



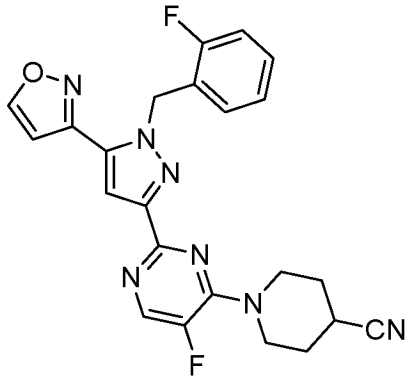
I-120



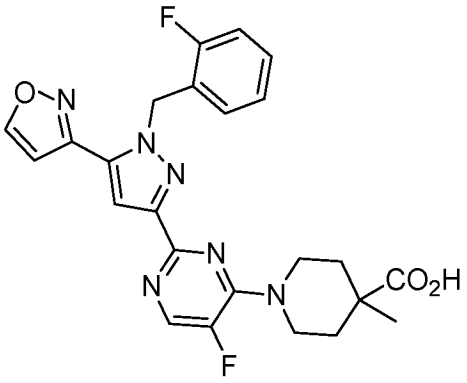
I-121



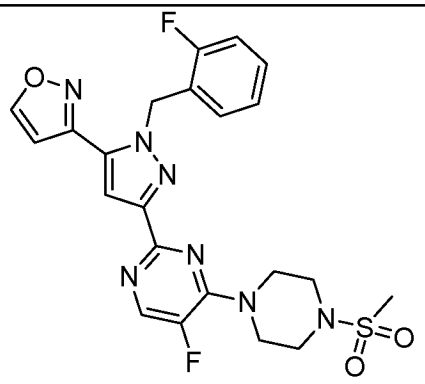
I-122



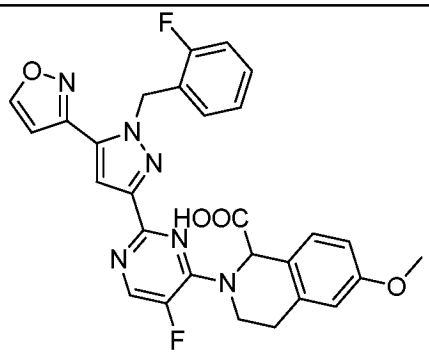
I-123



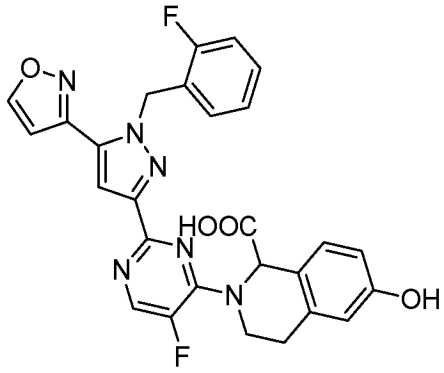
I-124



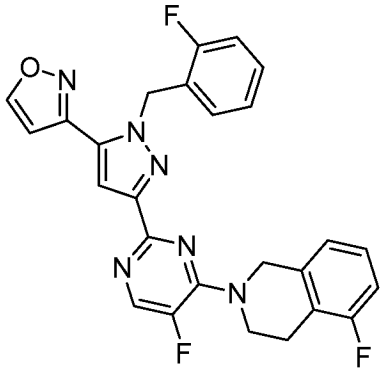
I-125



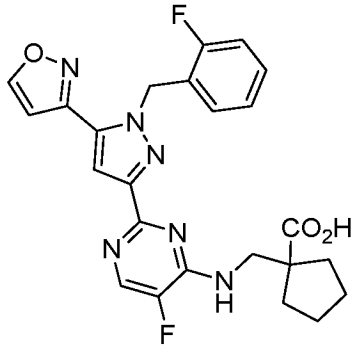
I-126



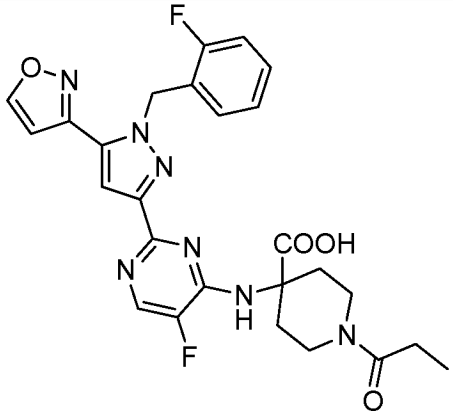
I-127



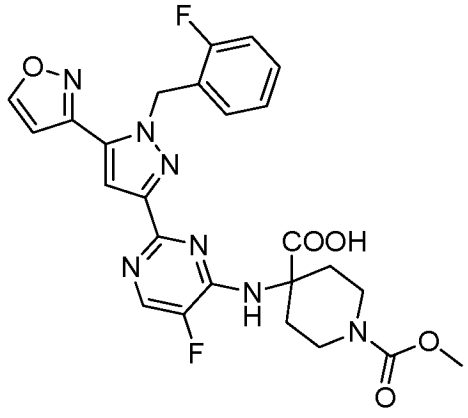
I-128



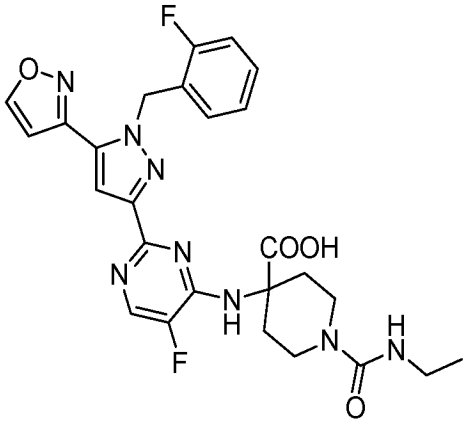
I-129



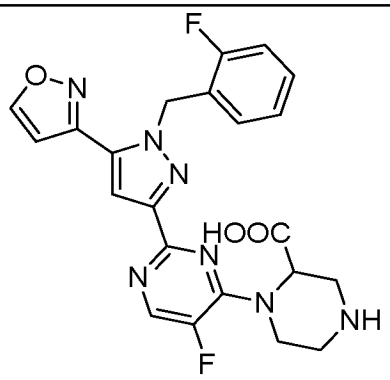
I-130



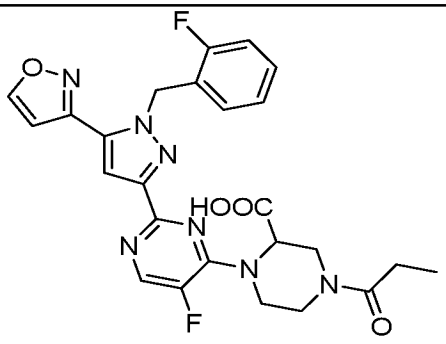
I-131



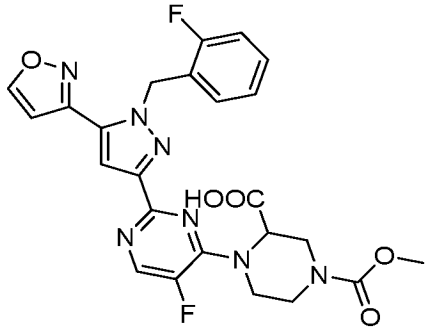
I-132



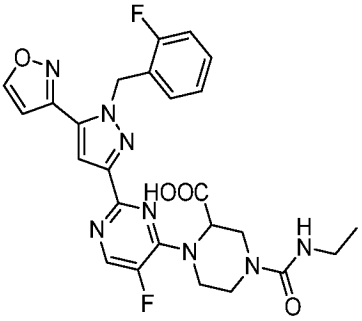
I-133



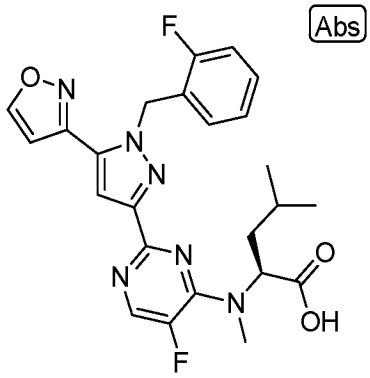
I-134



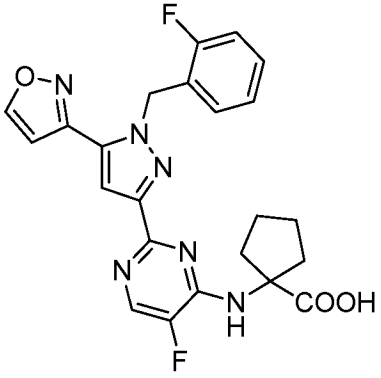
I-135



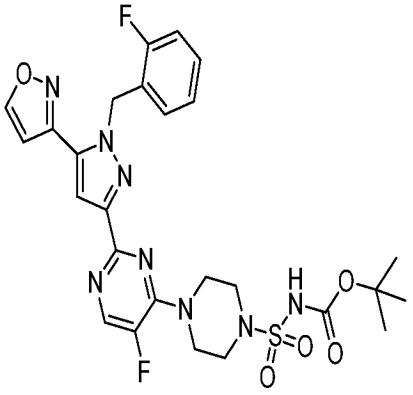
I-136



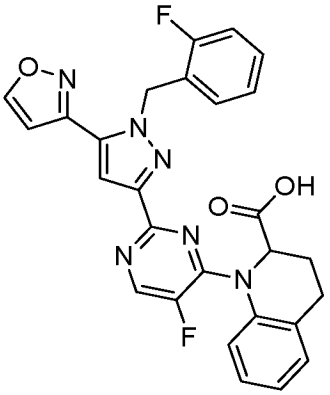
I-137



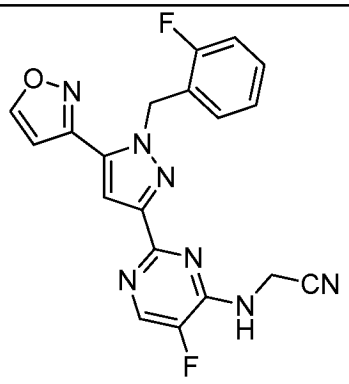
I-138



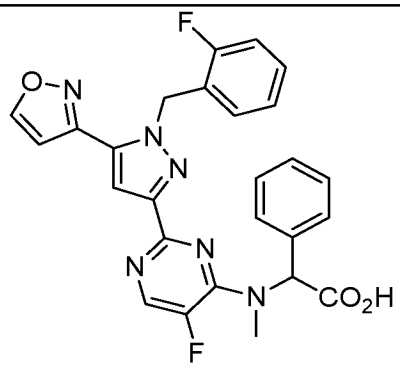
I-139



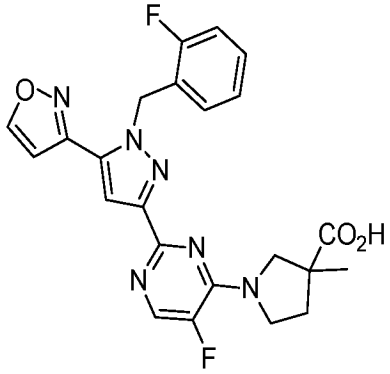
I-140



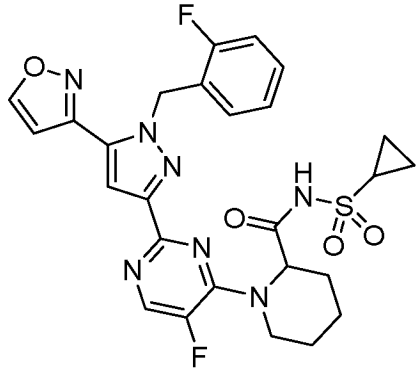
I-141



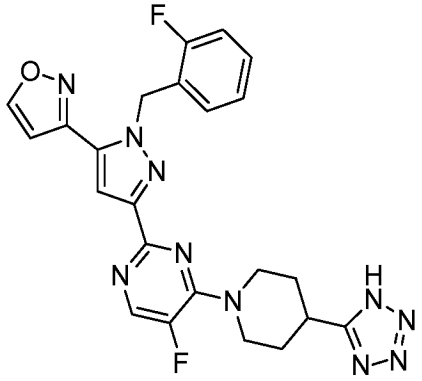
I-142



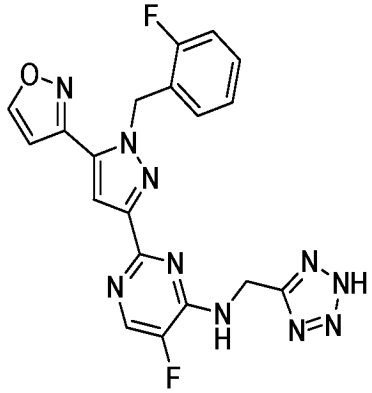
I-143



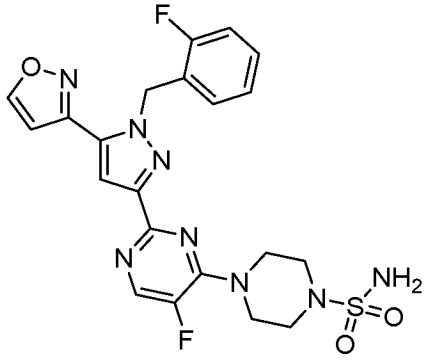
I-144



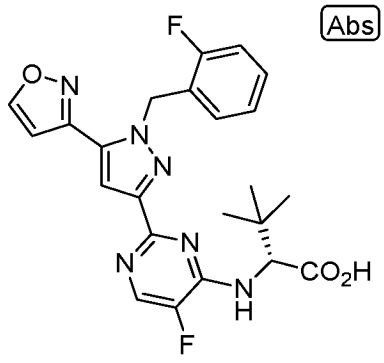
I-145



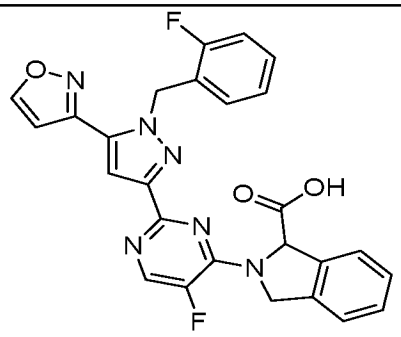
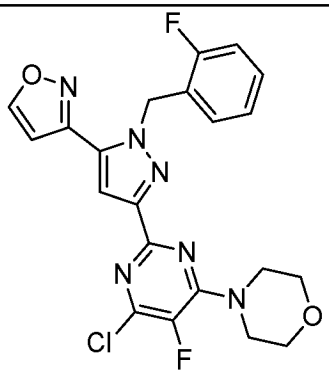
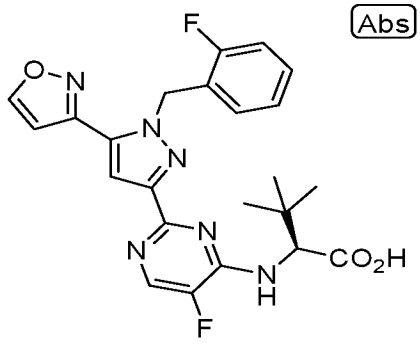
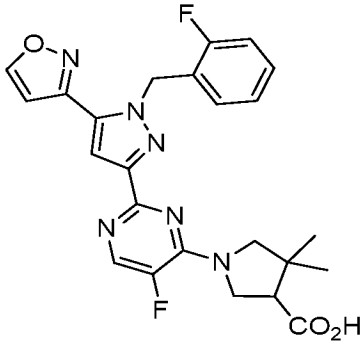
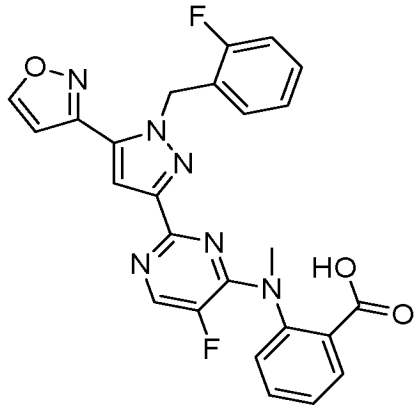
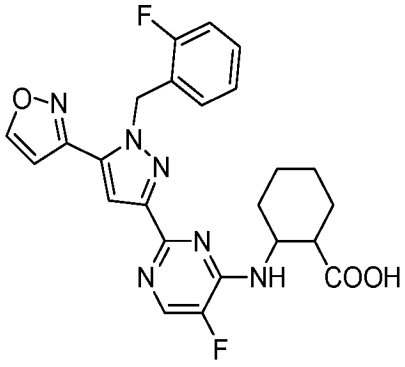
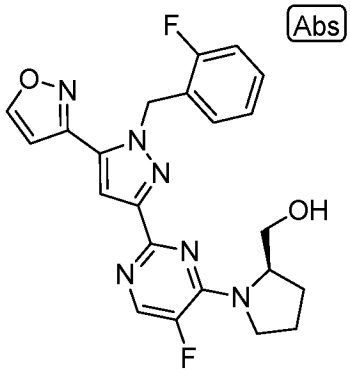
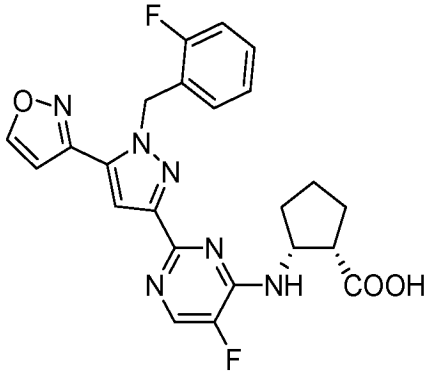
I-146

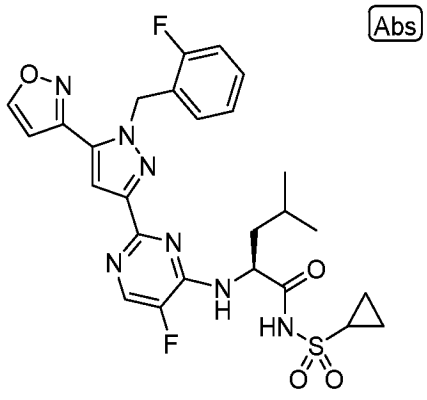


I-147

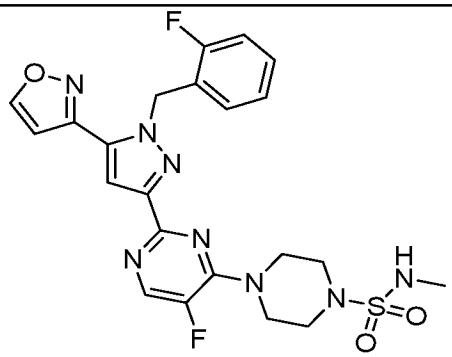


I-148

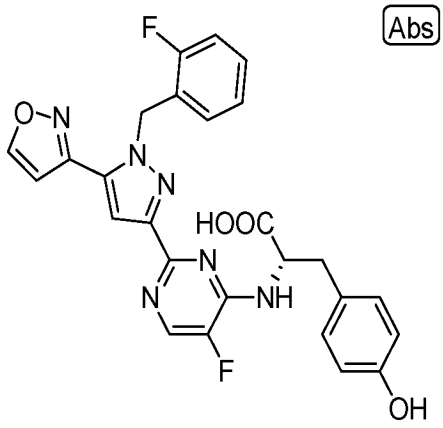
 **I-149**	 **I-150**
 **I-151**	 **I-152**
 **I-153**	 **I-154**
 **I-155**	 **I-156**



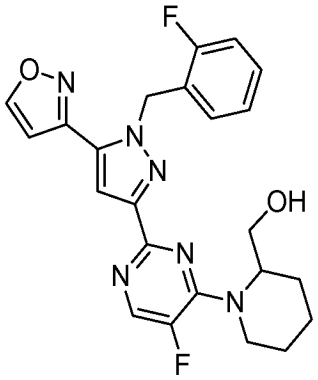
I-157



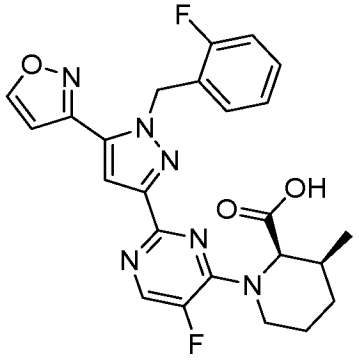
I-158



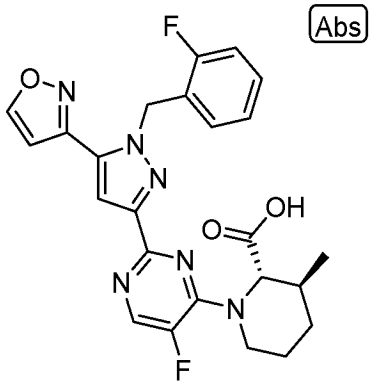
I-159



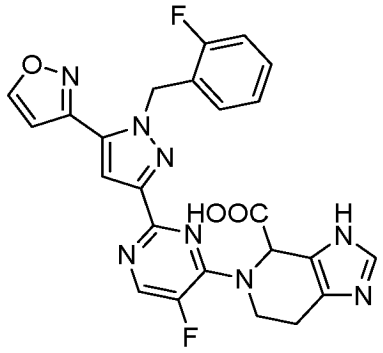
I-160



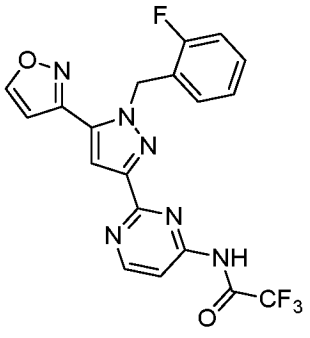
I-161



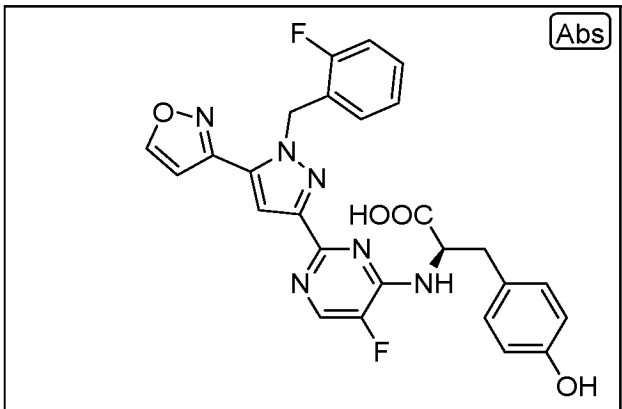
I-162



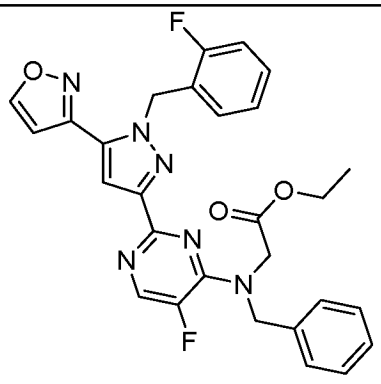
I-163



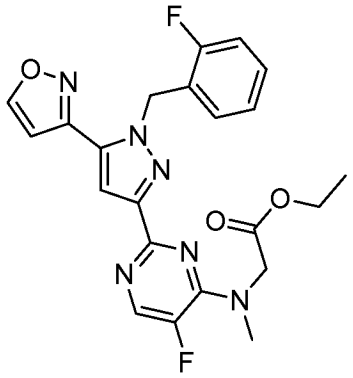
I-164



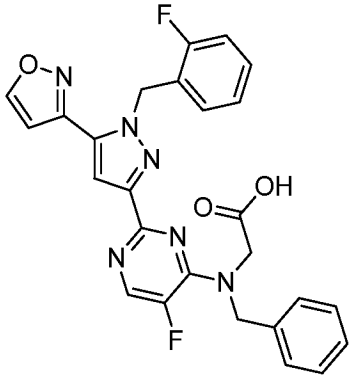
I-165



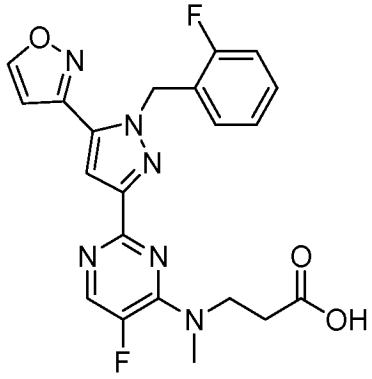
I-166



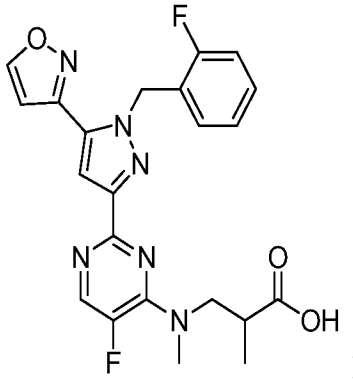
I-167



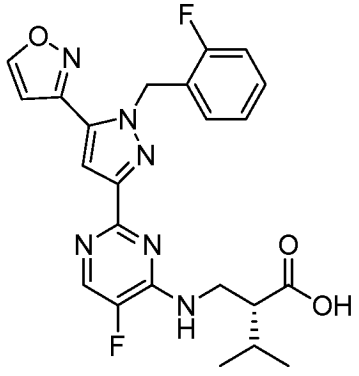
I-168



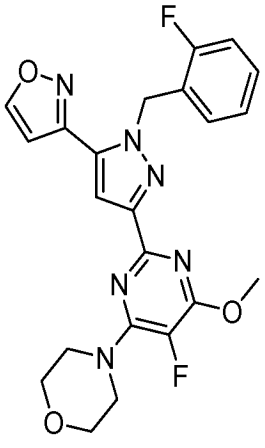
I-169



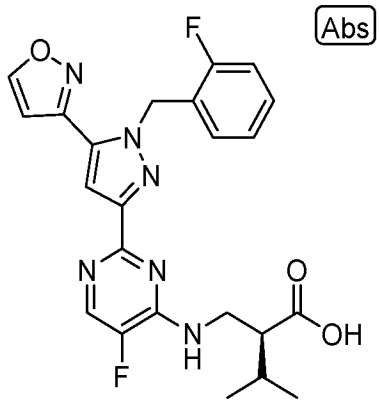
I-170



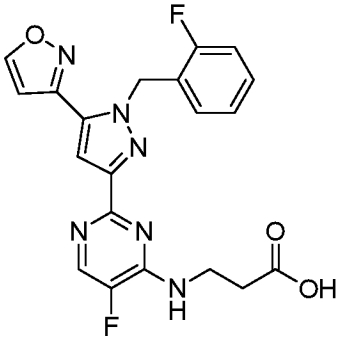
I-171



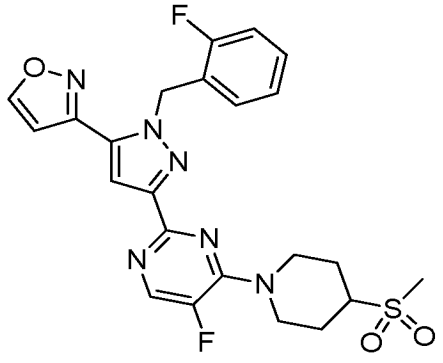
I-172



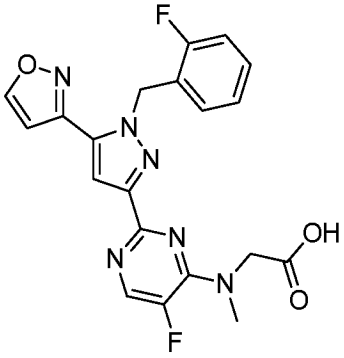
I-173



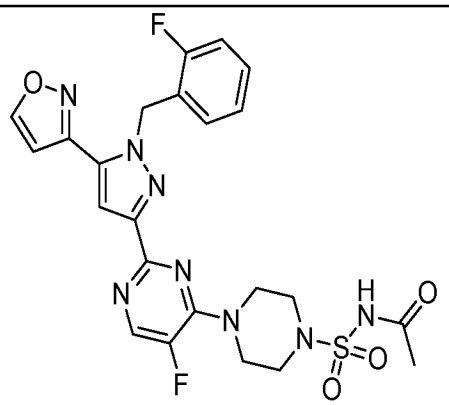
I-174



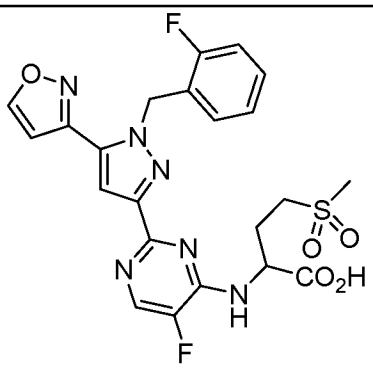
I-175



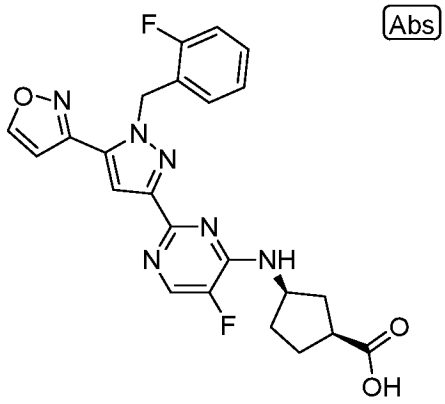
I-176



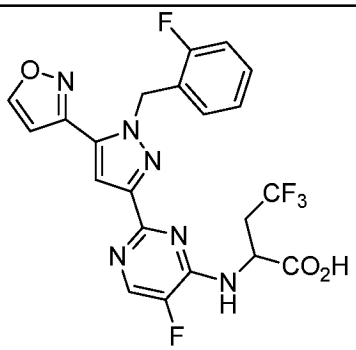
I-177



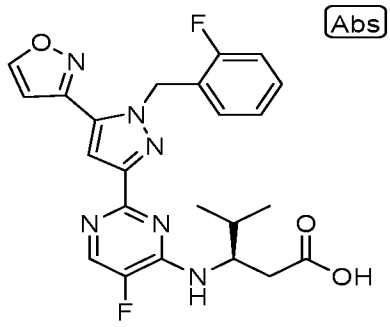
I-178



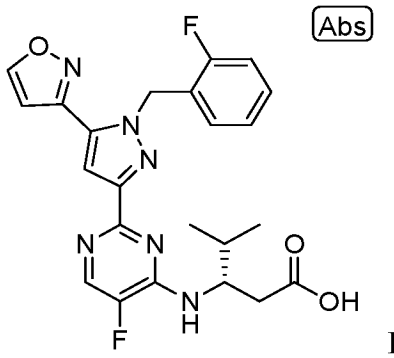
I-179



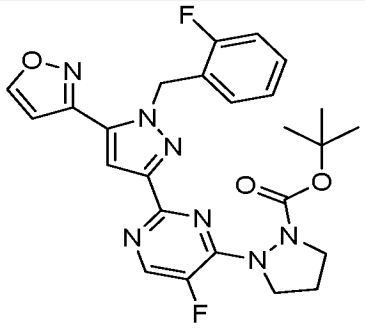
I-180



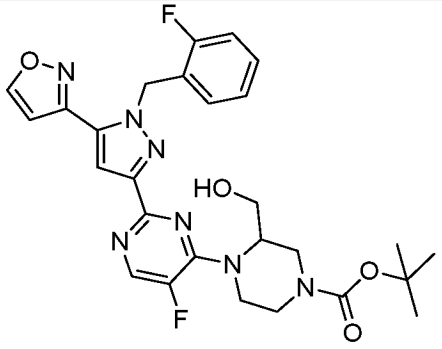
I-181



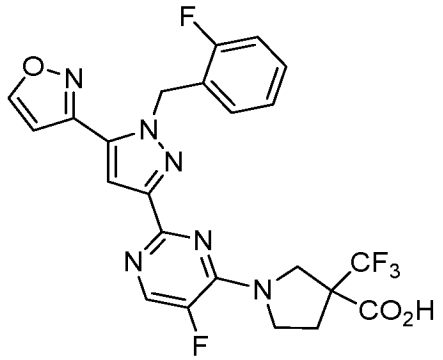
I-182



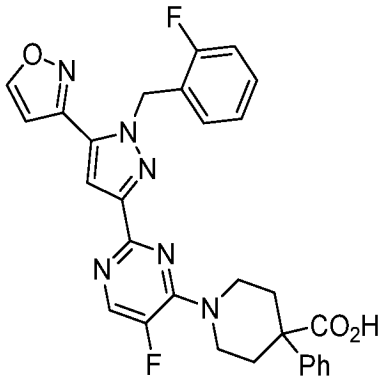
I-183



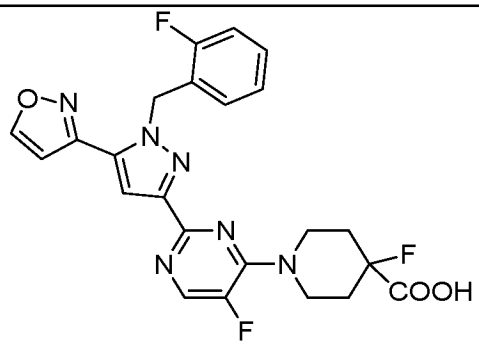
I-184



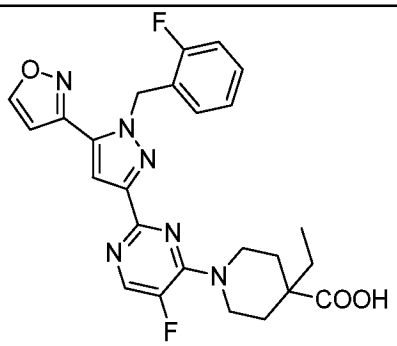
I-185



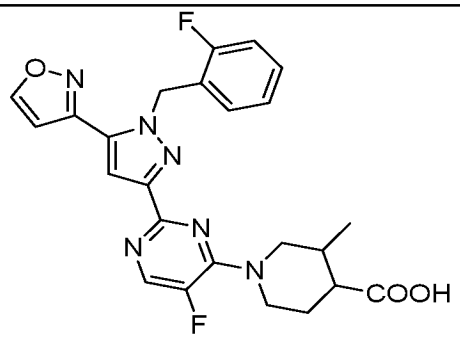
I-186



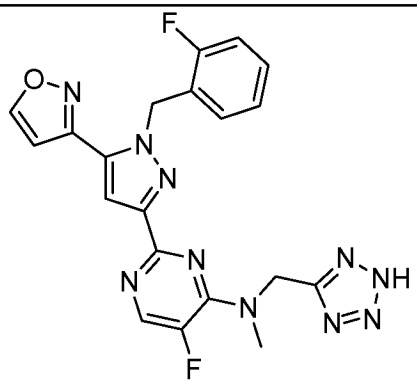
I-188



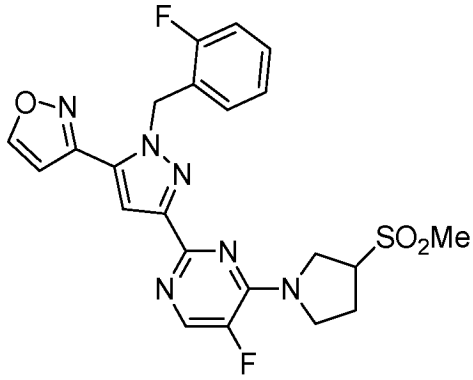
I-189



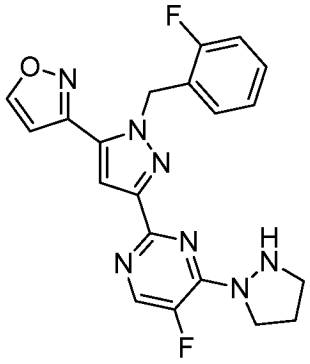
I-190



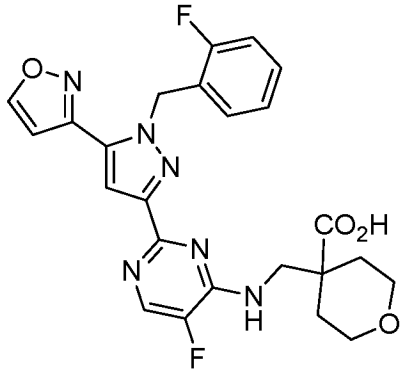
I-191



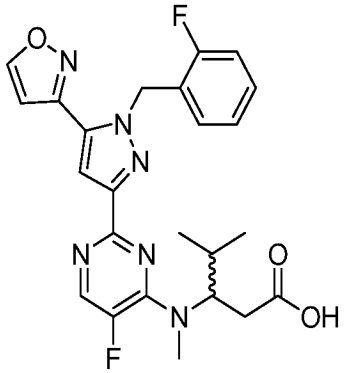
I-192



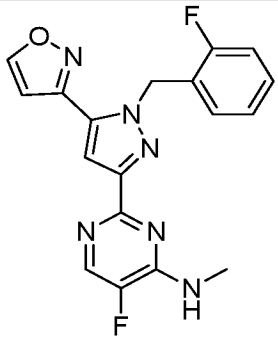
I-193



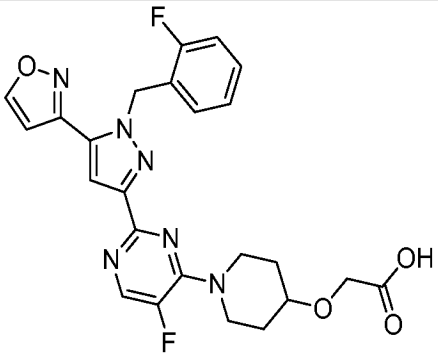
I-194



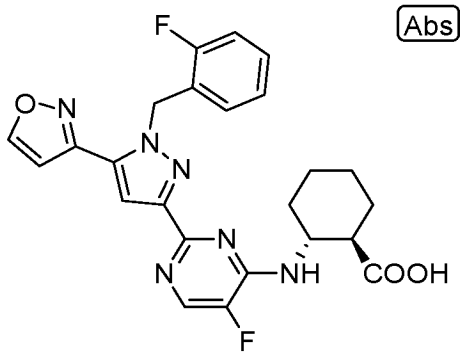
I-195



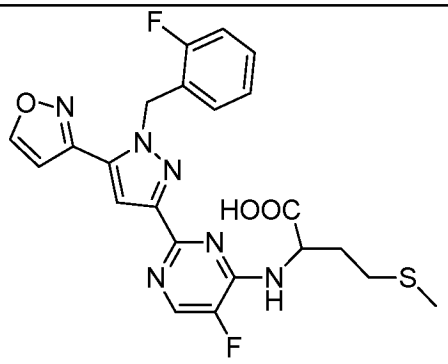
I-196



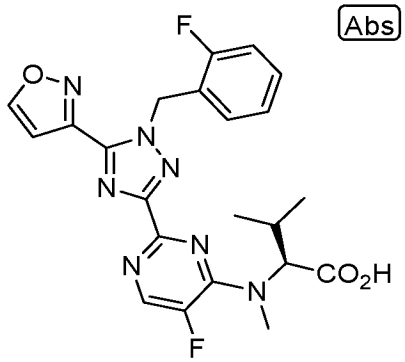
I-197



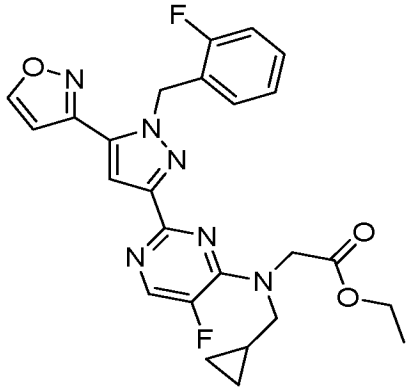
I-198



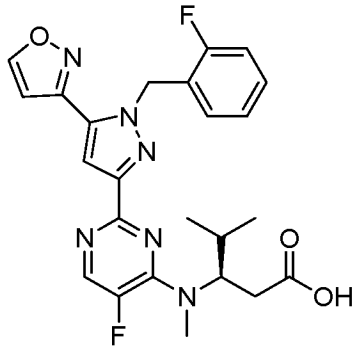
I-199



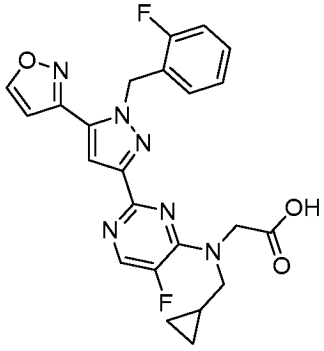
I-200



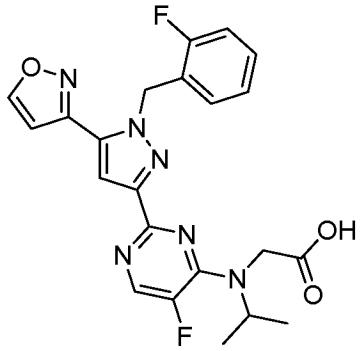
I-201



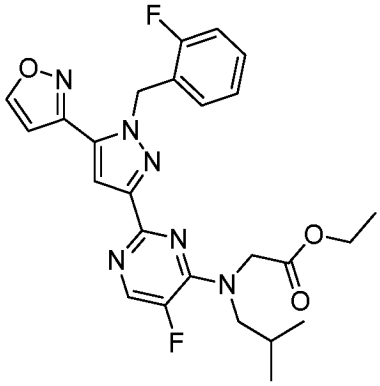
I-202



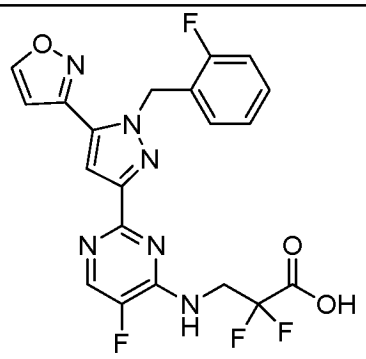
I-203



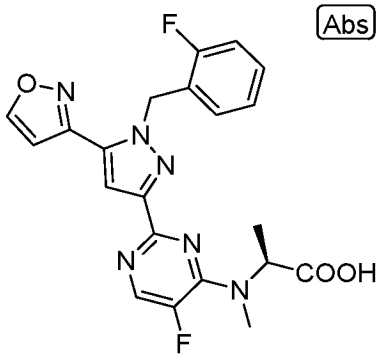
I-204



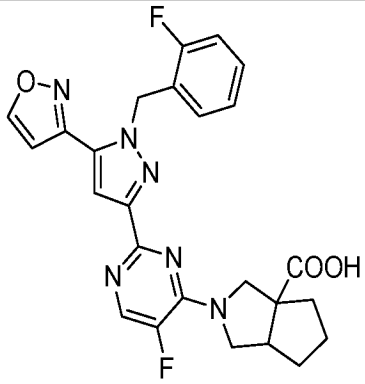
I-205



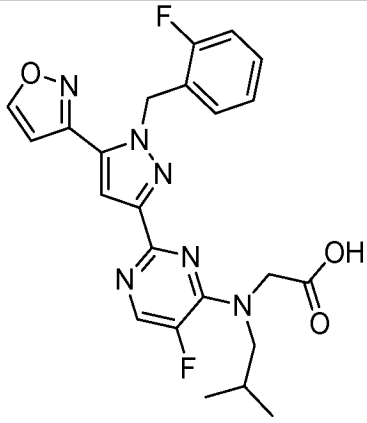
I-206



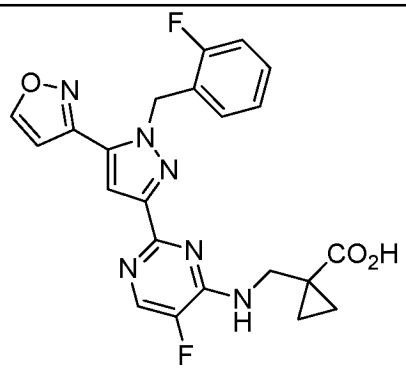
I-207



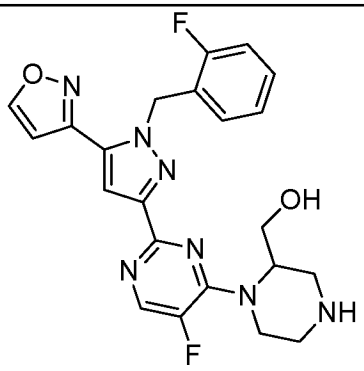
I-208



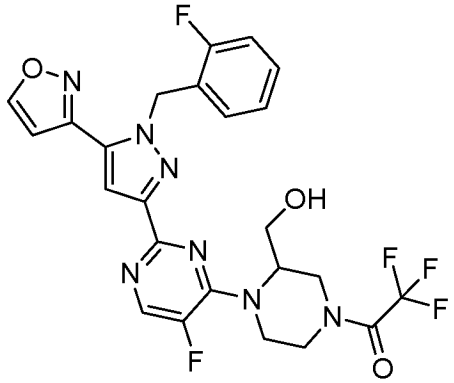
I-209



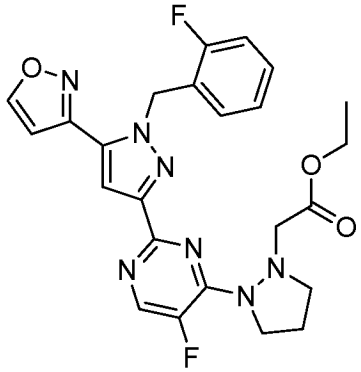
I-210



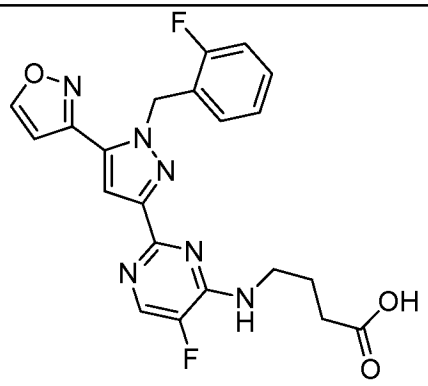
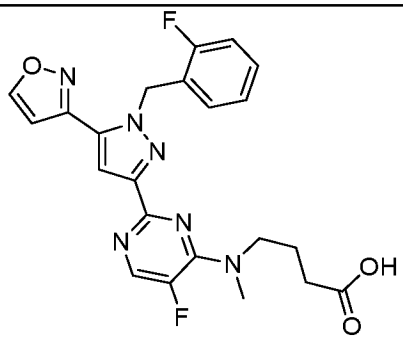
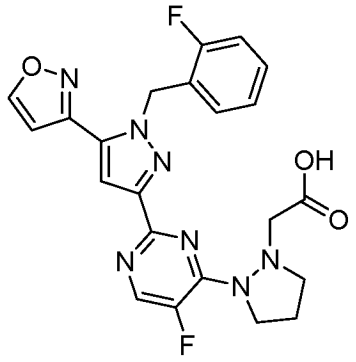
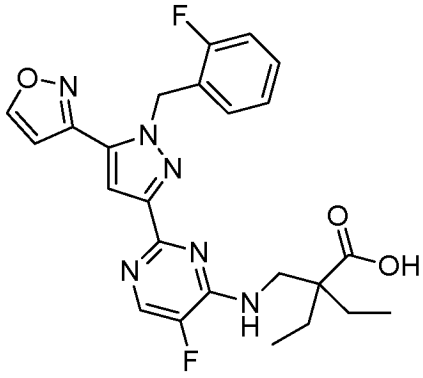
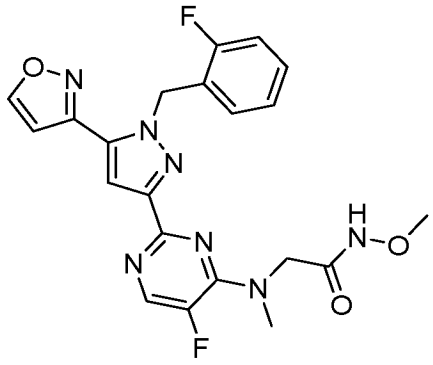
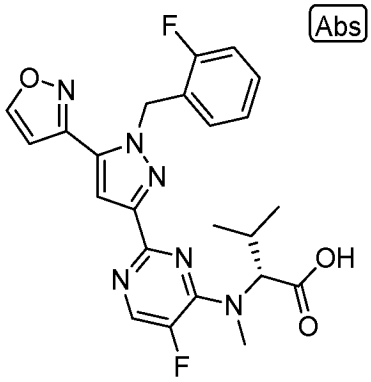
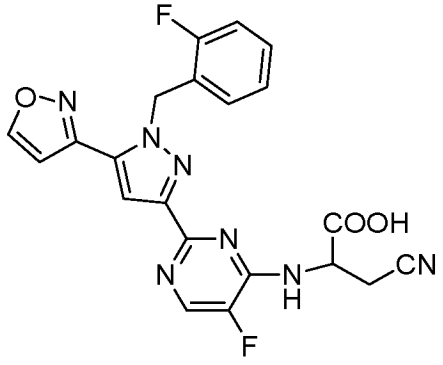
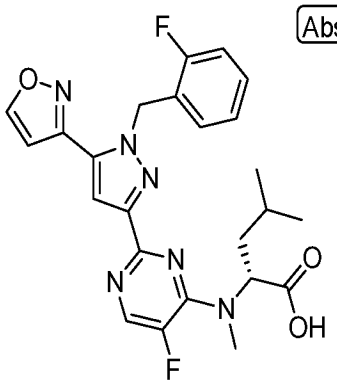
I-211

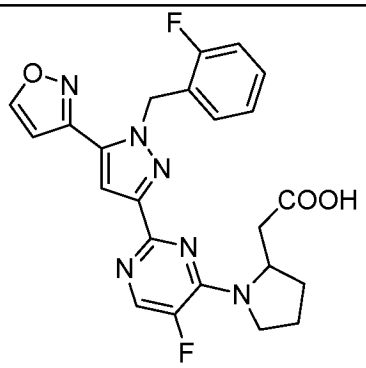


I-212

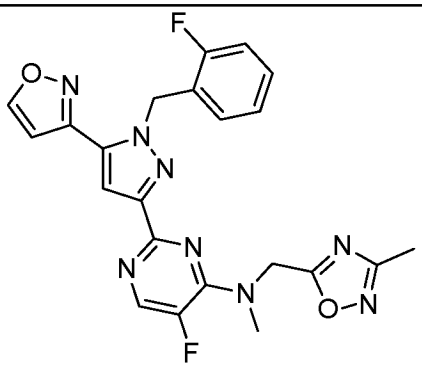


I-213

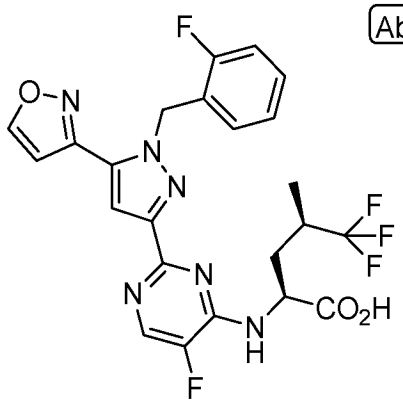
 I-214	 I-215
 I-216	 I-217
 I-218	 I-219
 I-220	 I-221



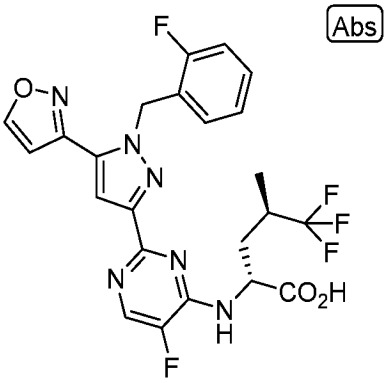
I-222



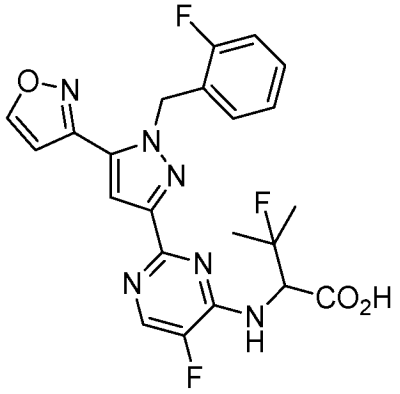
I-223



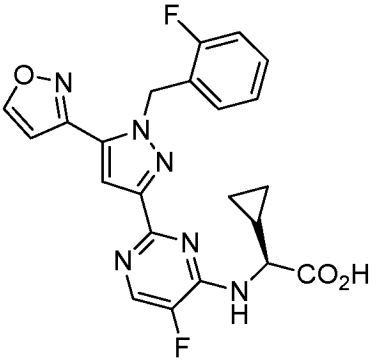
I-224



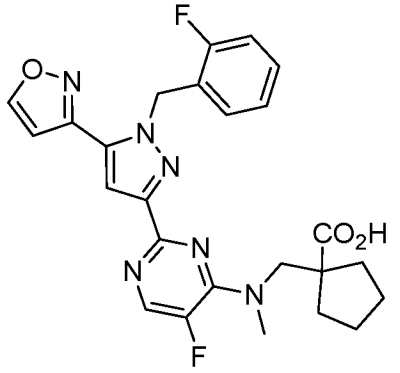
I-225



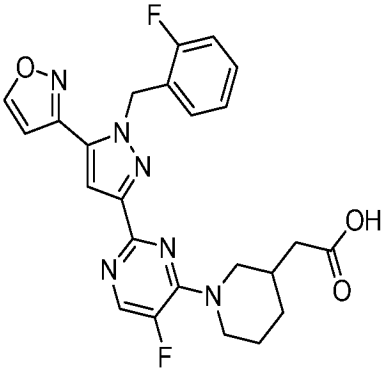
I-226



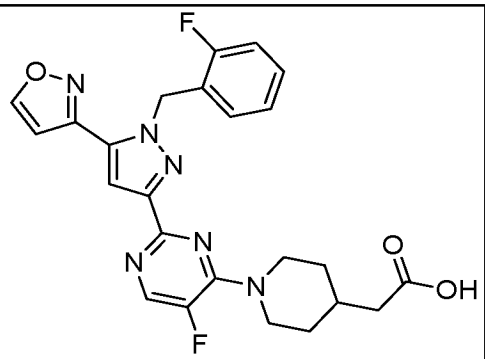
I-227



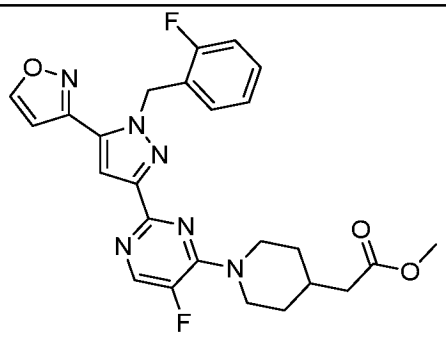
I-228



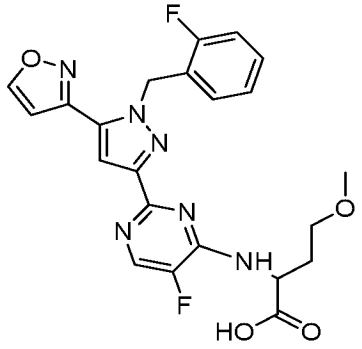
I-229



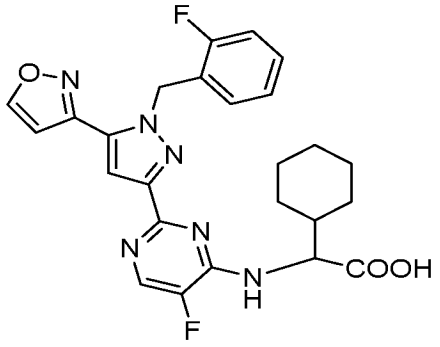
I-230



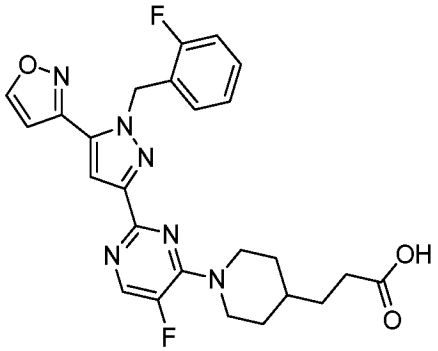
I-231



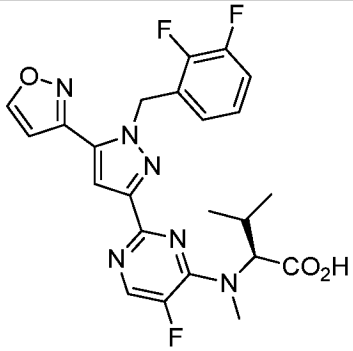
I-232



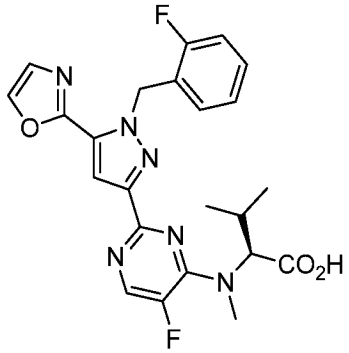
I-233



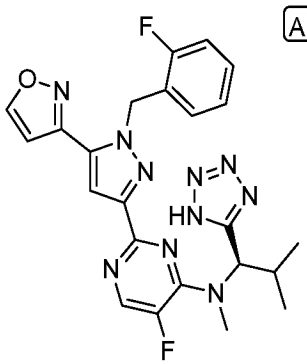
I-234



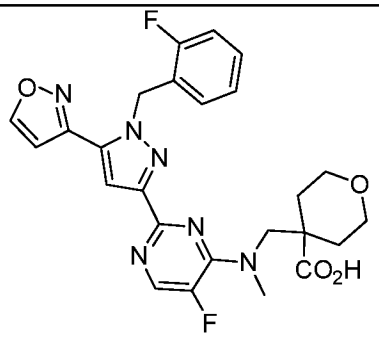
I-235



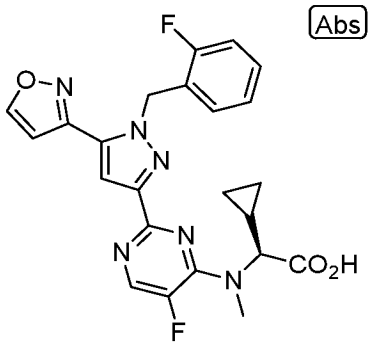
I-236



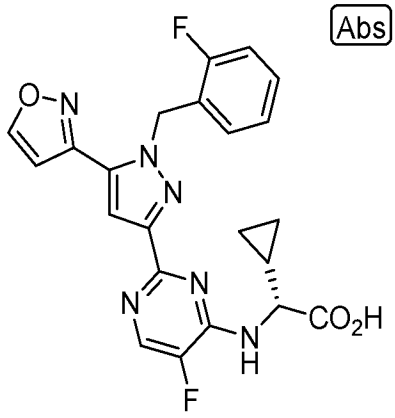
I-237



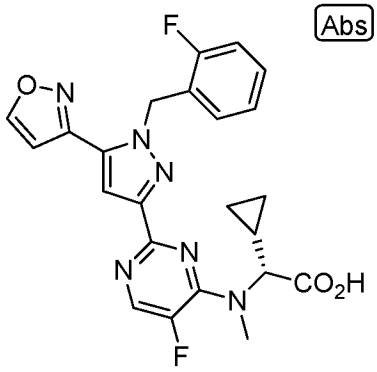
I-238



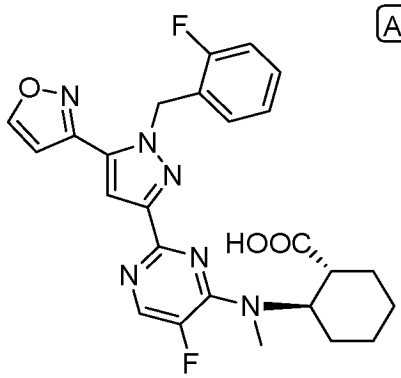
I-239



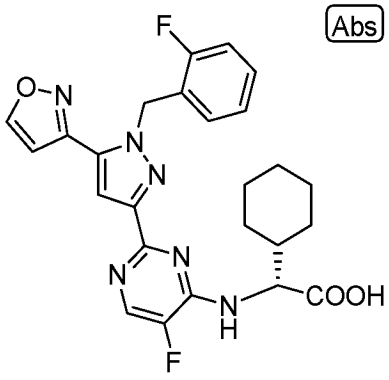
I-240



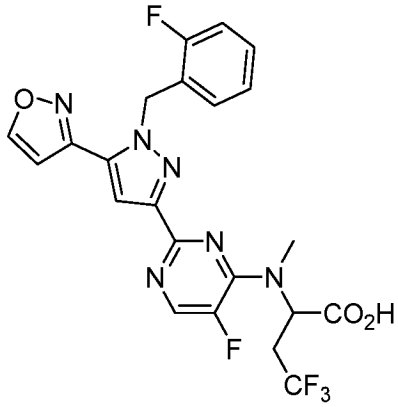
I-241



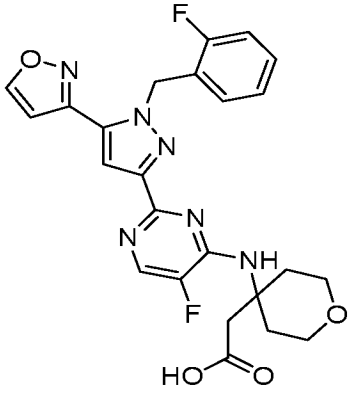
I-242



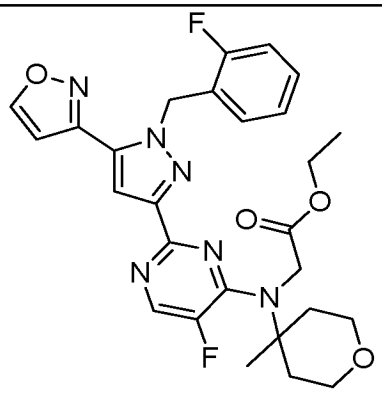
I-243



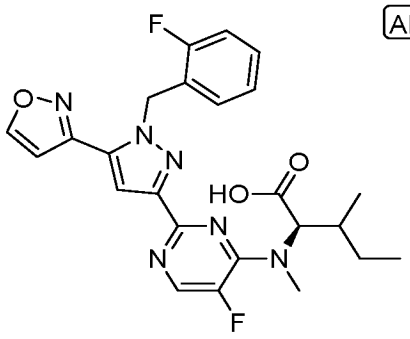
I-244



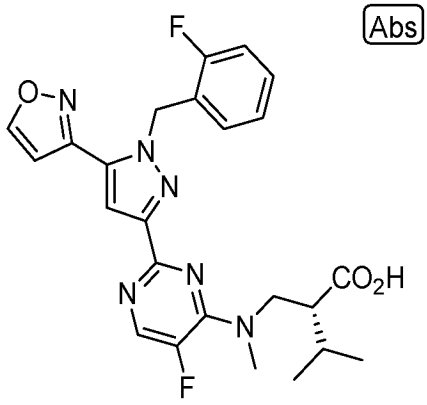
I-245



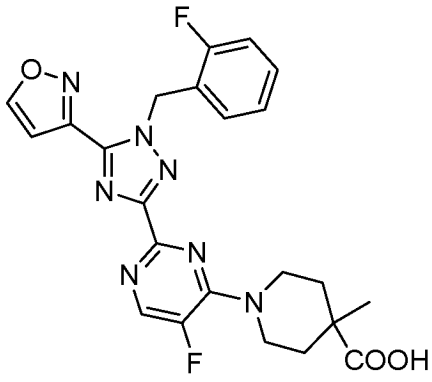
I-246



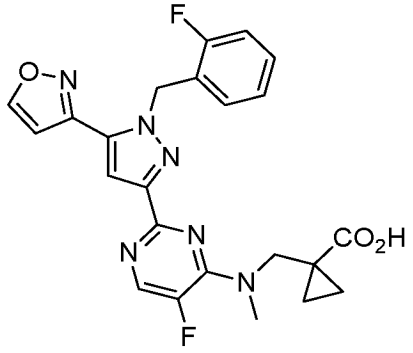
I-247



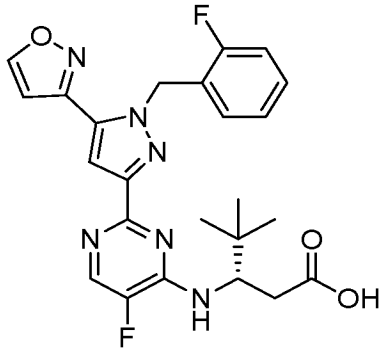
I-248



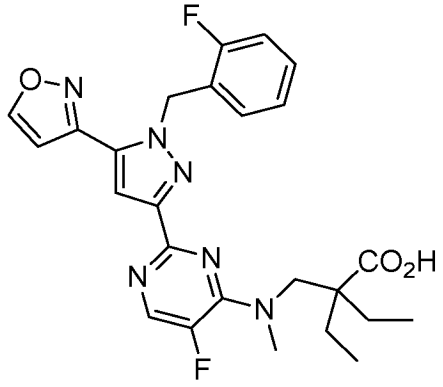
I-249



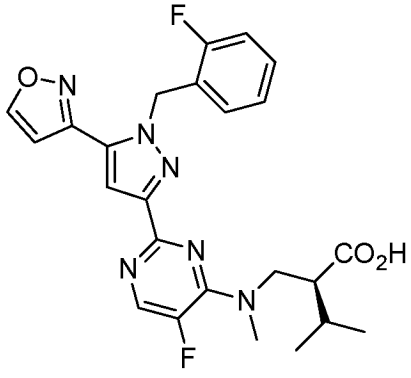
I-250



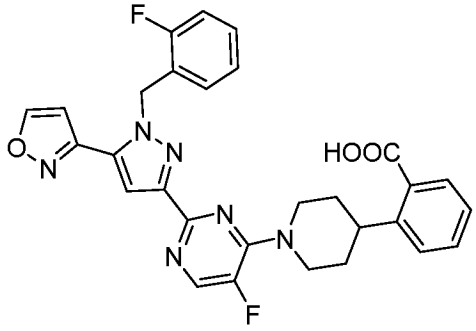
I-251



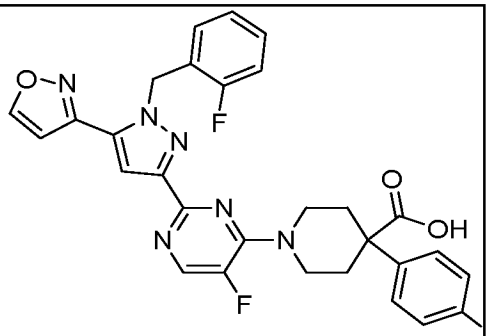
I-252



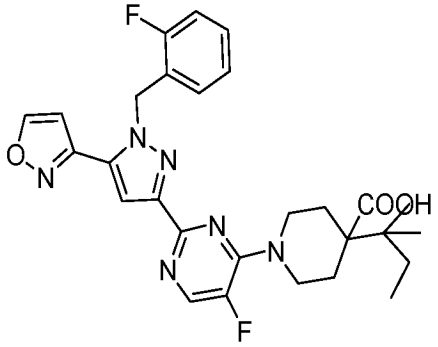
I-253



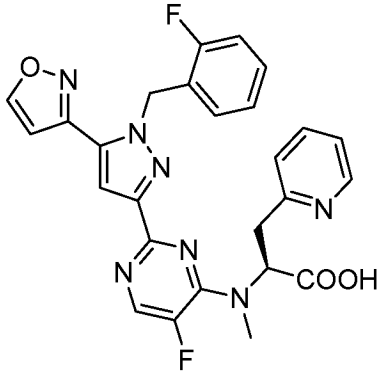
I-254



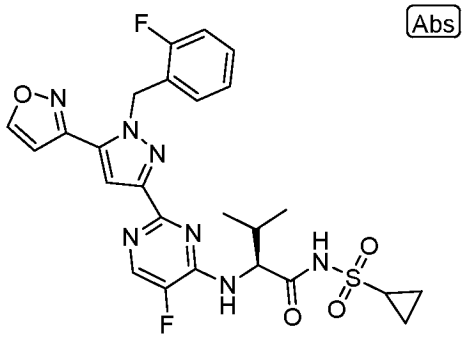
I-255



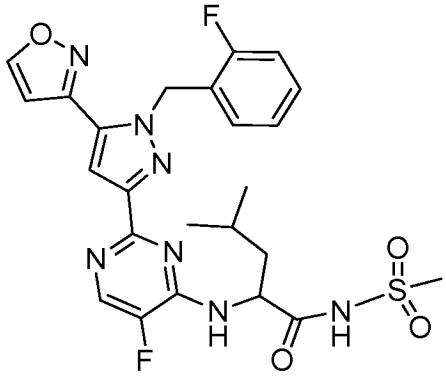
I-256



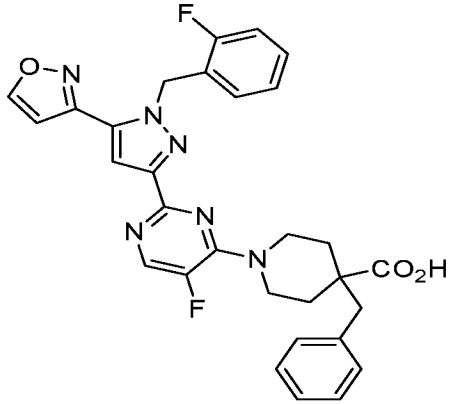
I-257



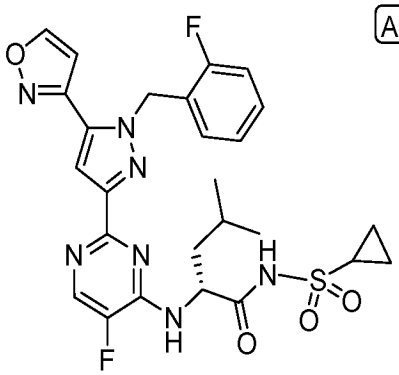
I-258



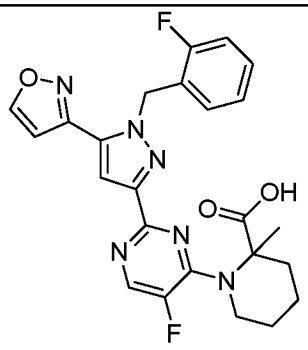
I-259



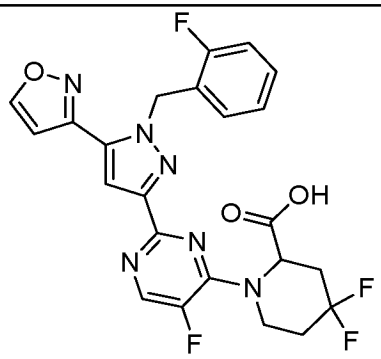
I-260



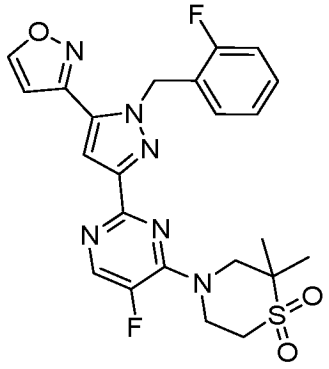
I-261



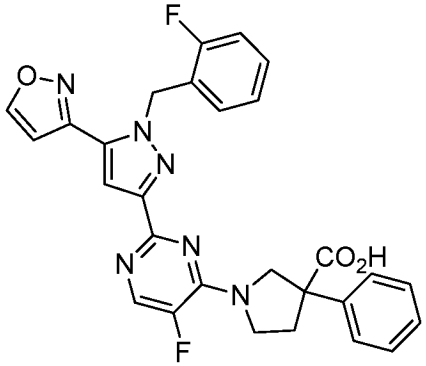
I-262



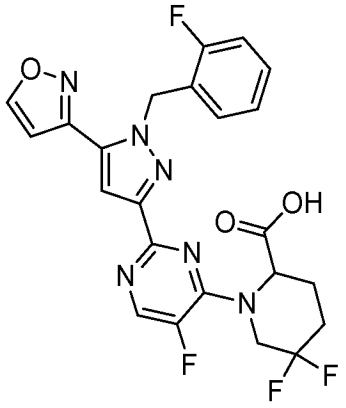
I-263



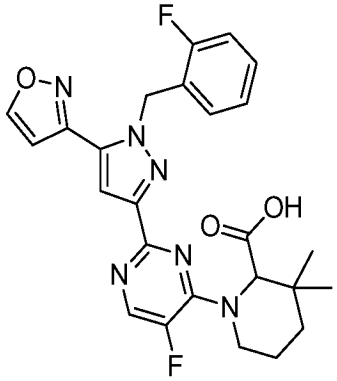
I-264



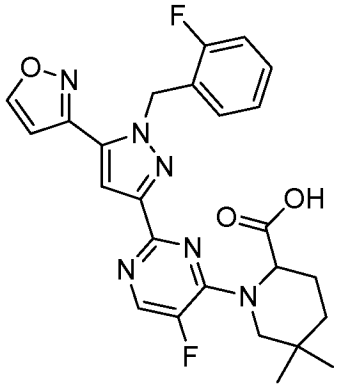
I-265



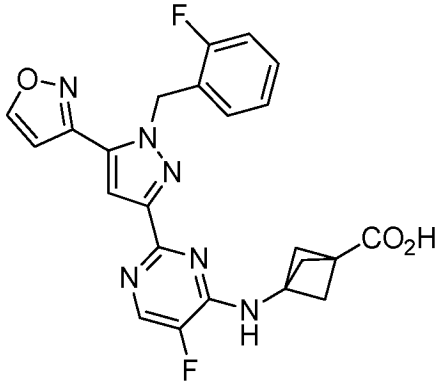
I-266



I-267



I-268



I-269

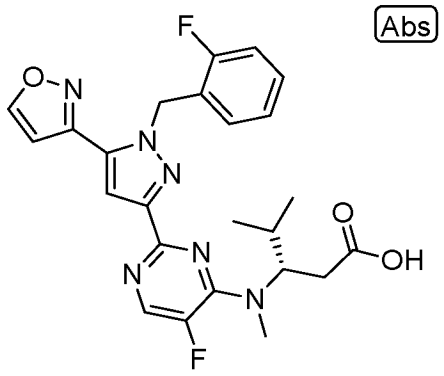
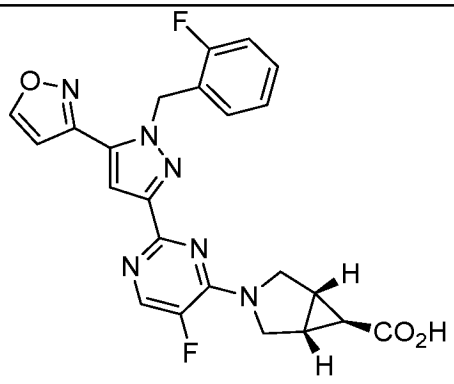
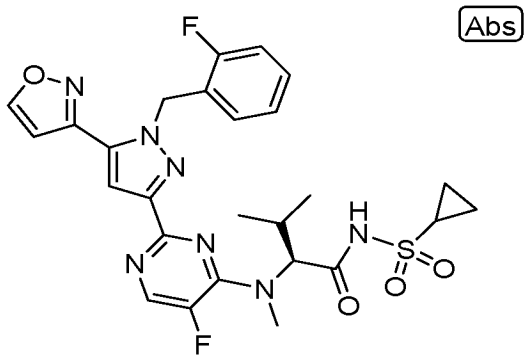
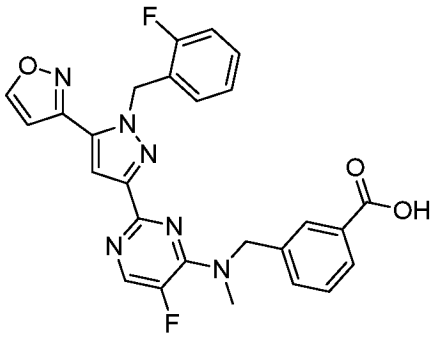
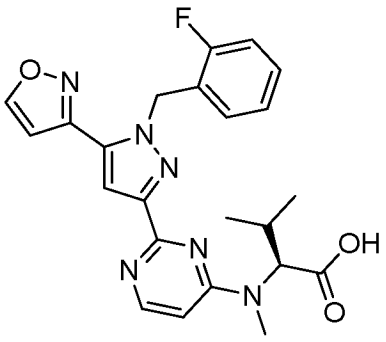
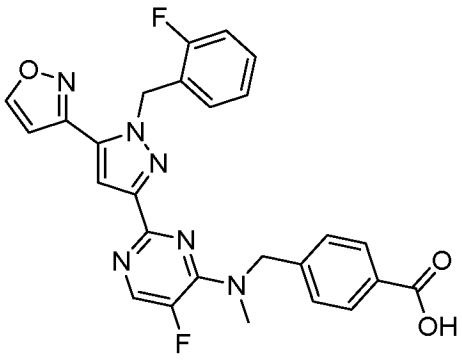
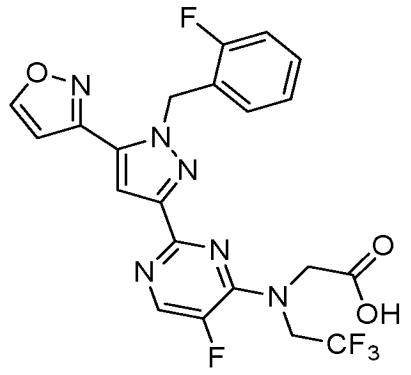
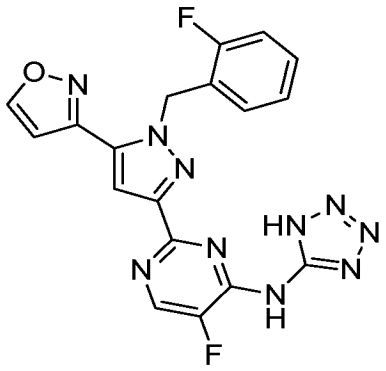
 **I-270**	 **I-271**

Таблица 1B

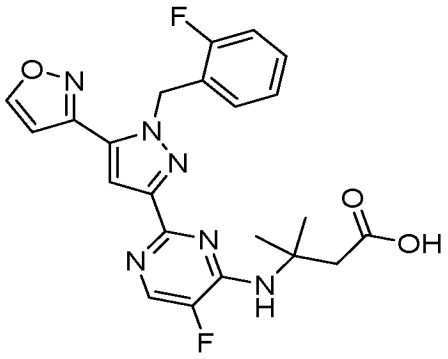
 **I-187**	 **I-274**
 **I-272**	 **I-275**



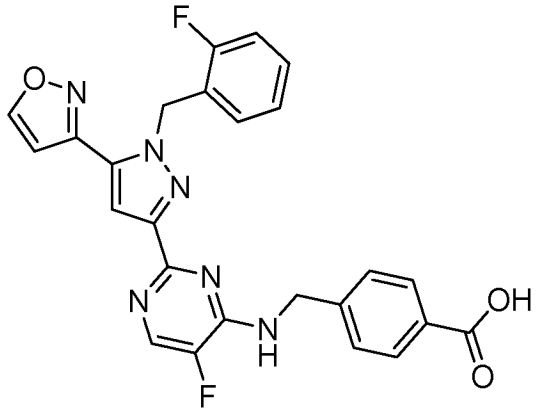
I-273



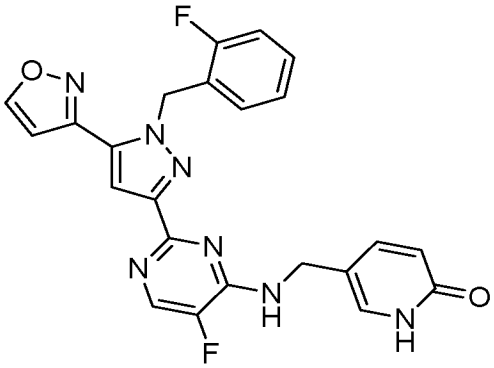
I-276



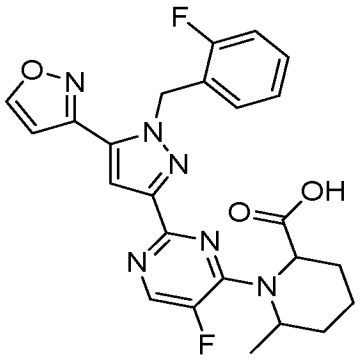
I-277



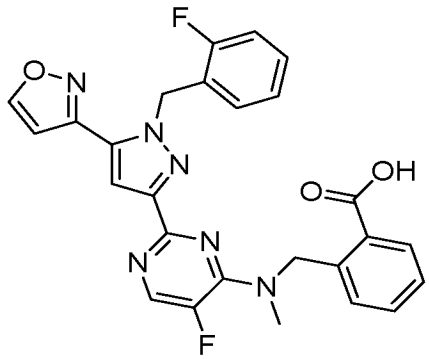
I-280



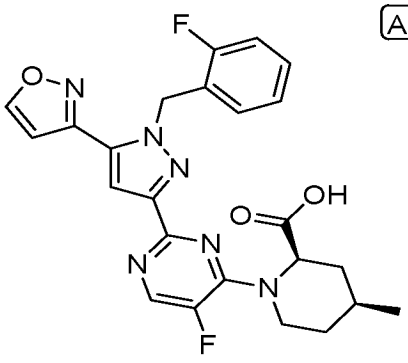
I-278



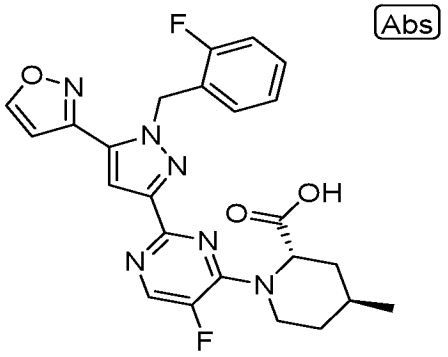
I-281



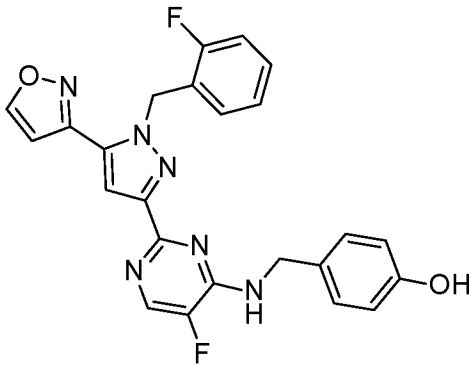
I-279



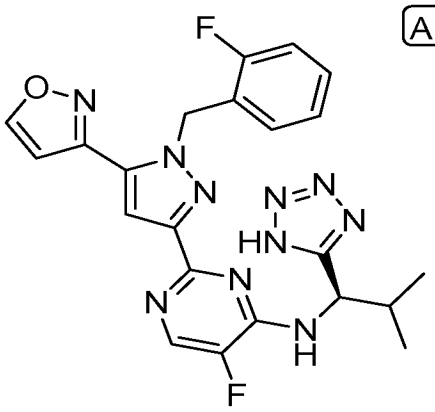
I-282



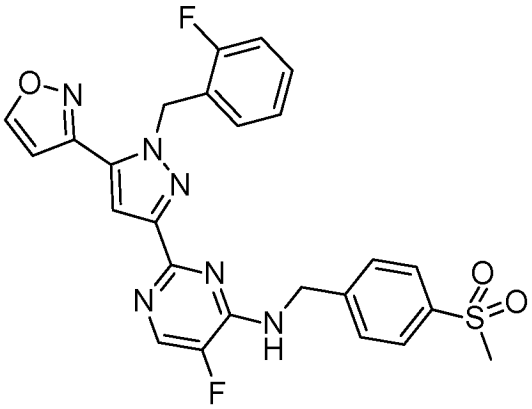
I-283



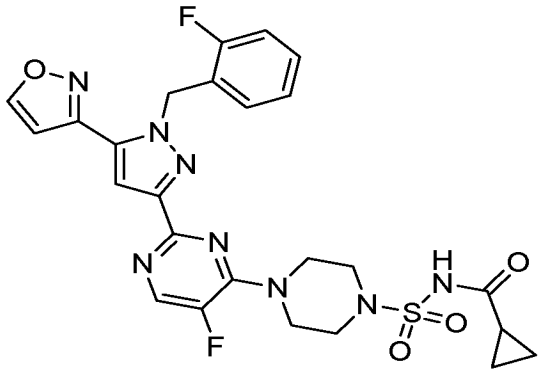
I-286



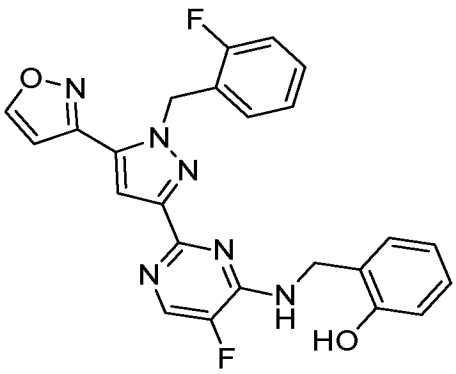
I-284



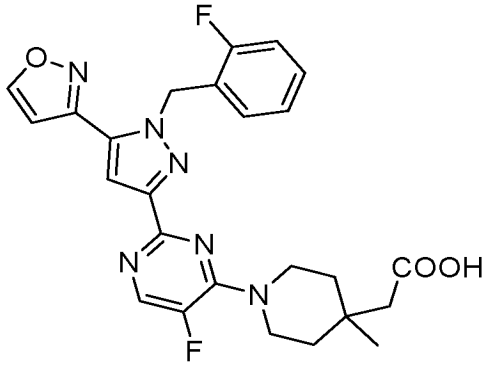
I-287



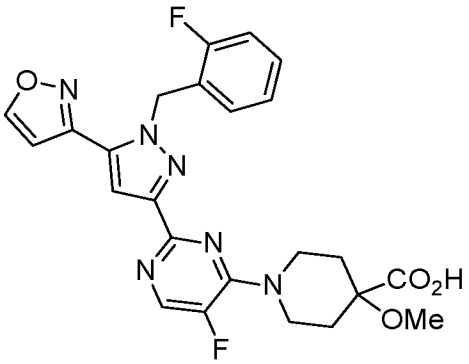
I-285



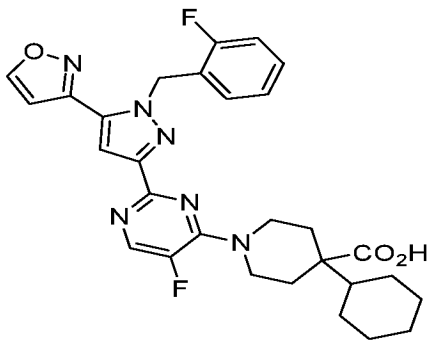
I-288



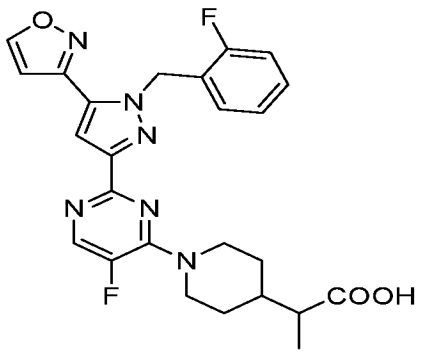
I-289



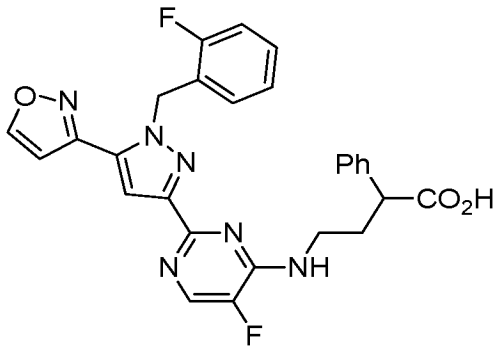
I-293



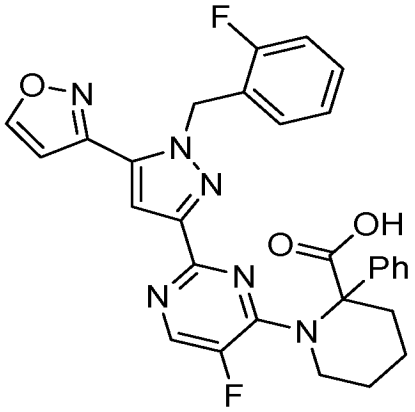
I-290



I-294

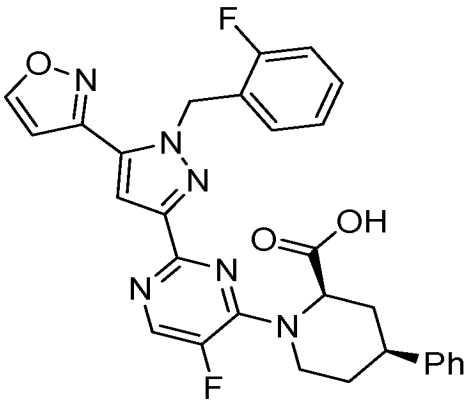


I-292

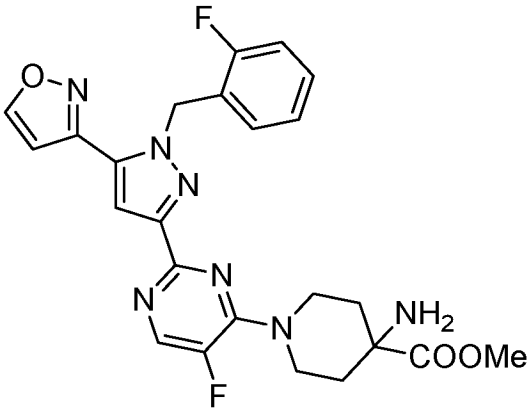


I-291

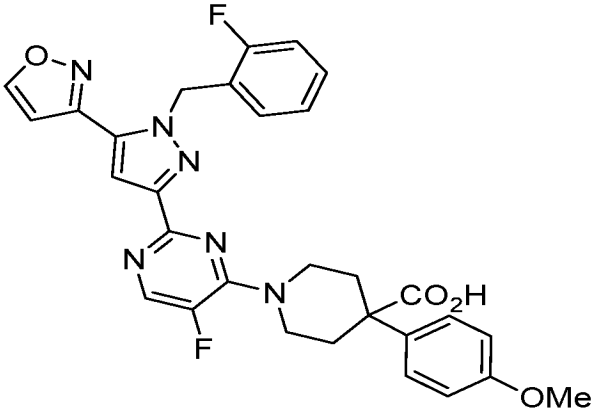
Abs



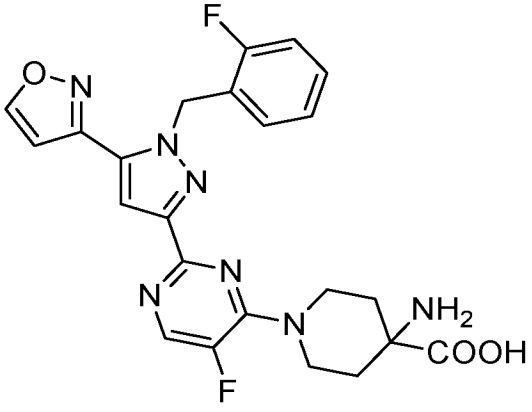
I-295



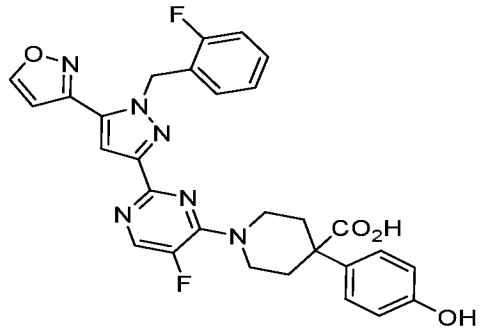
I-298



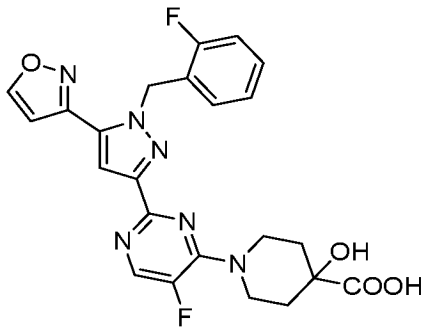
I-296



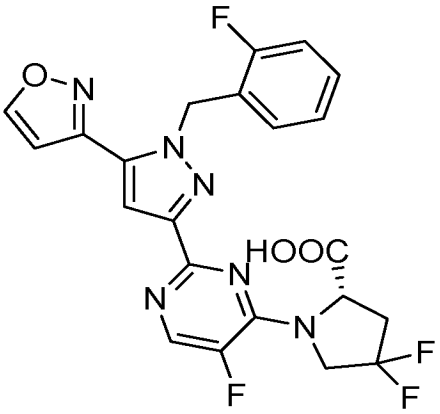
I-299



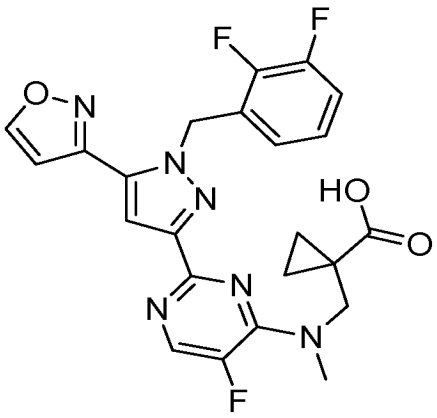
I-297



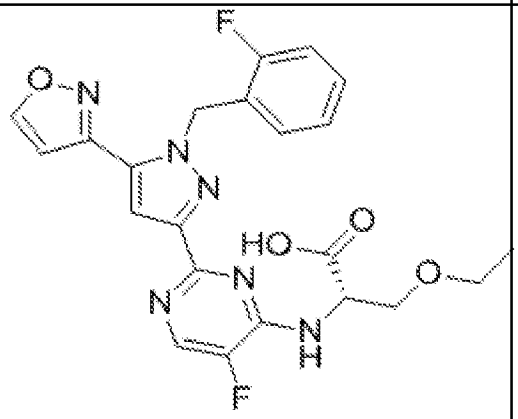
I-300



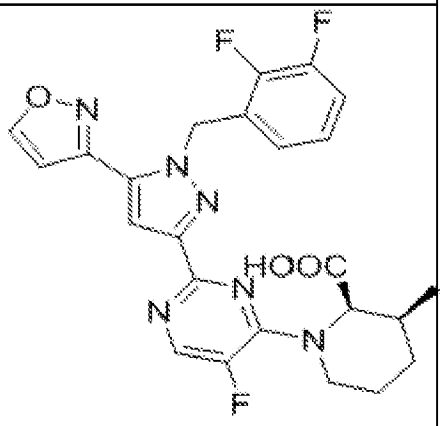
I-301



I-304



I-302



I-305

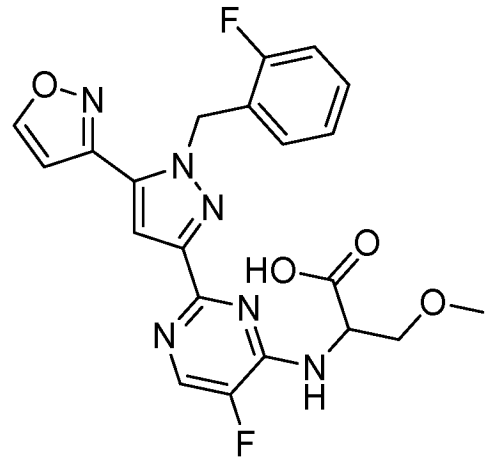
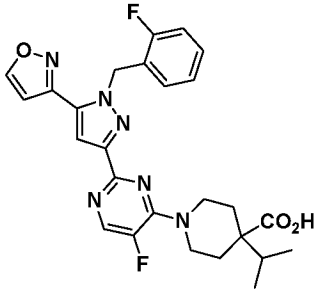
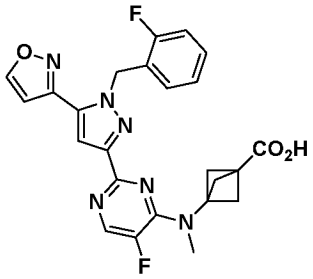
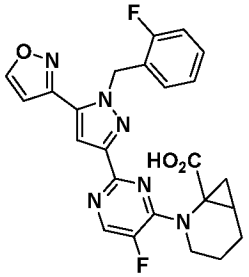
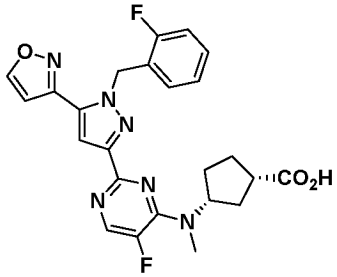
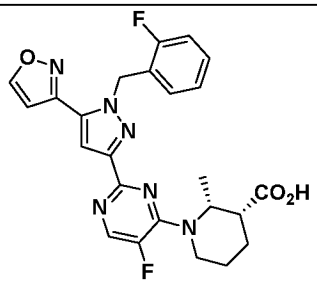
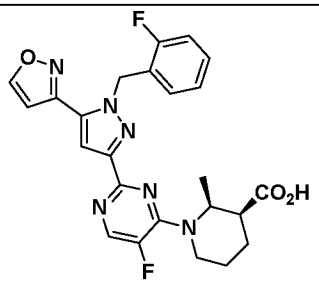
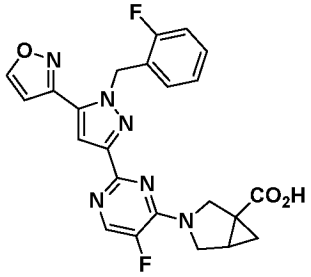
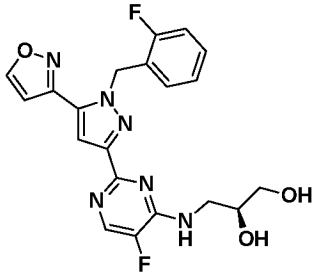
 I-303	

Таблица 1С

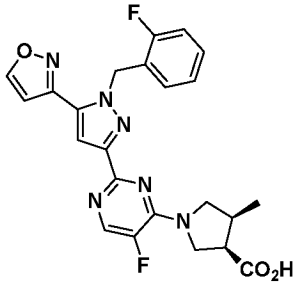
 I-306	 I-307
 I-308	 I-309
 I-310	 I-311



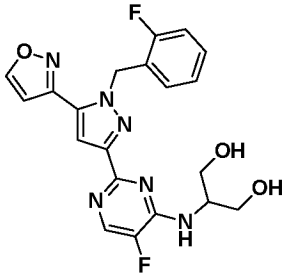
I-312



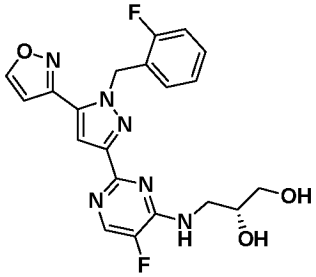
I-313



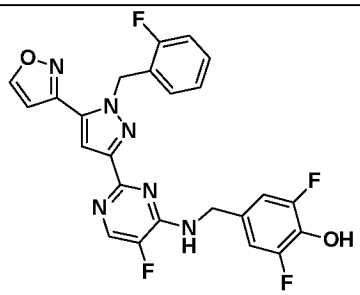
I-314



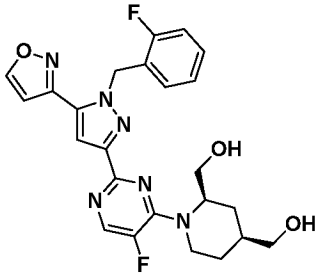
I-315



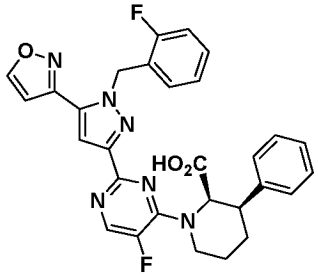
I-316



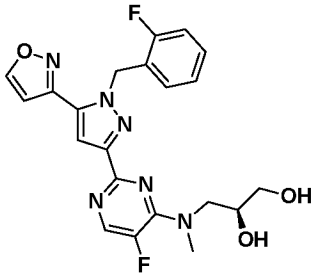
I-317

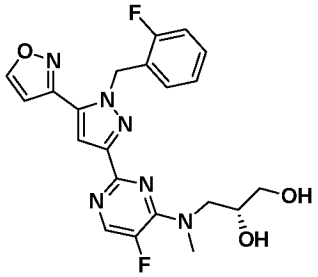


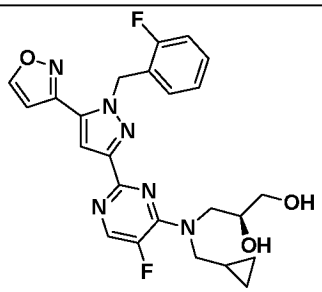
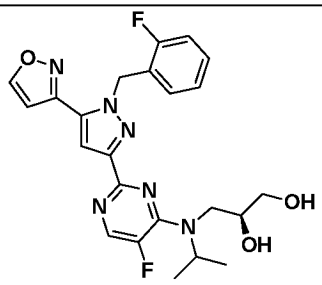
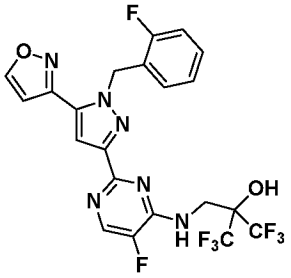
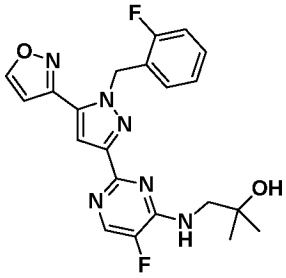
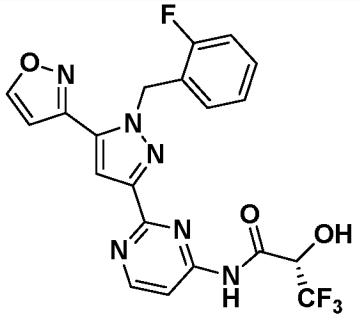
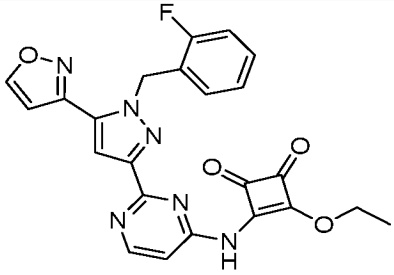
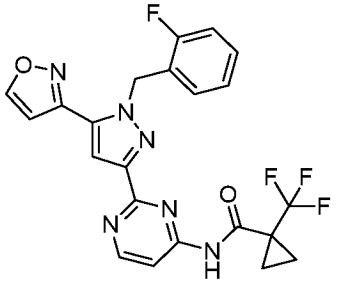
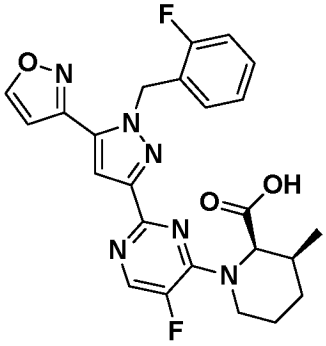
I-318

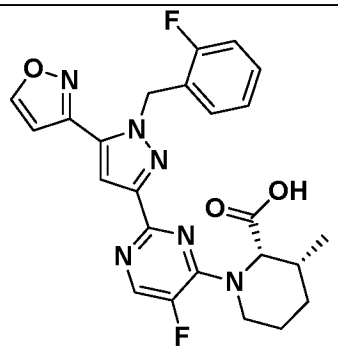


I-319

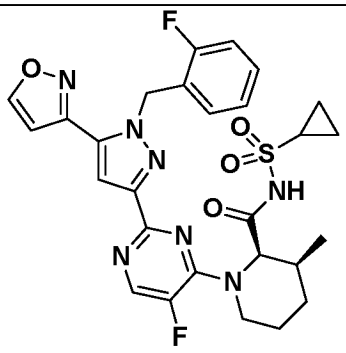




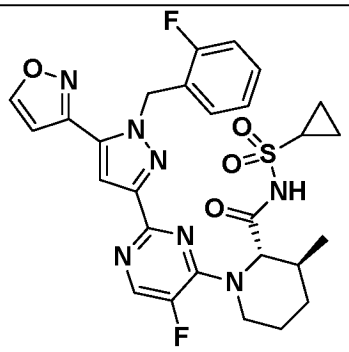
I-320	I-321
 I-322	 I-323
 I-324	 I-325
 I-326	 I-327
 I-328	 I-329



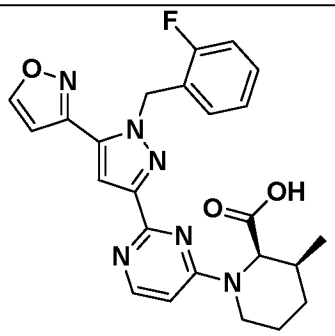
I-330



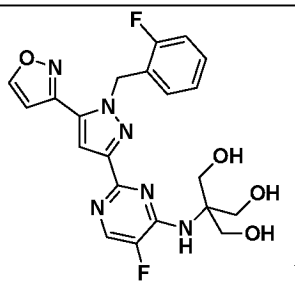
I-331



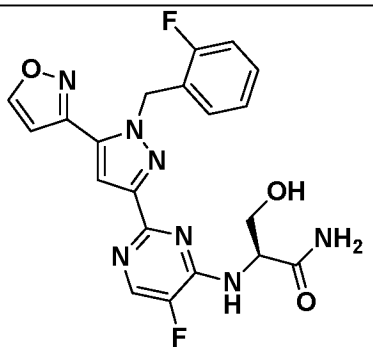
I-332



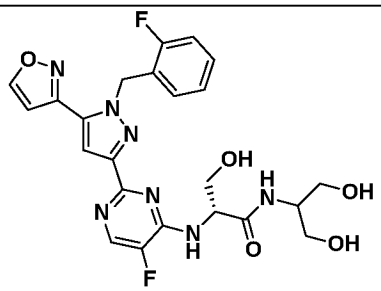
I-333



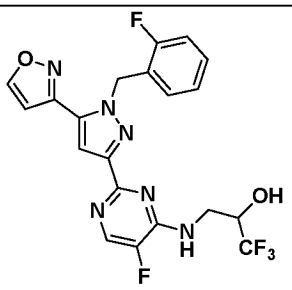
I-334



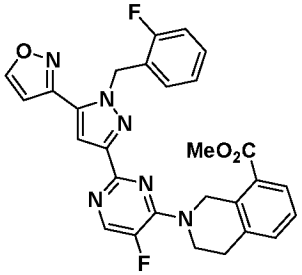
I-335



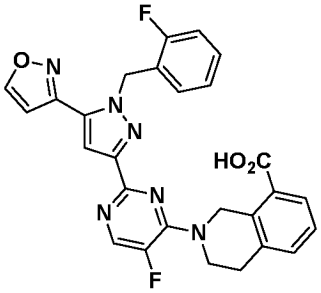
I-336

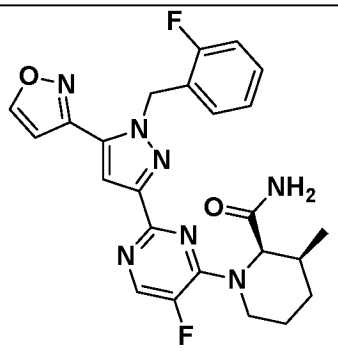
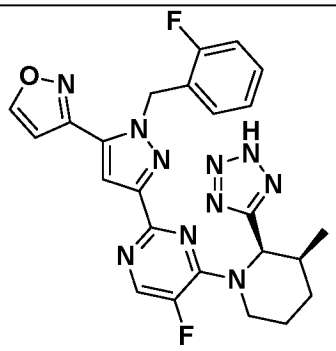
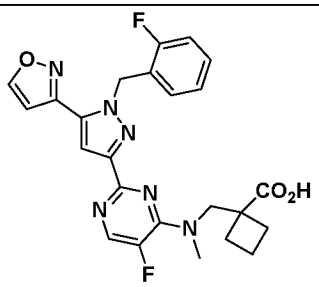
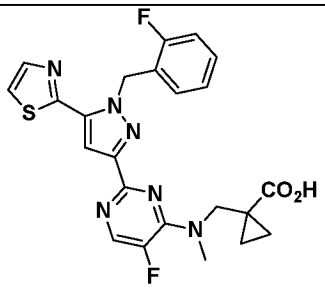
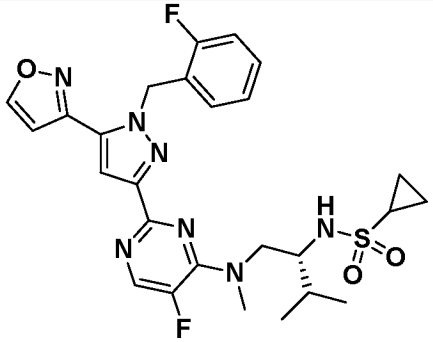
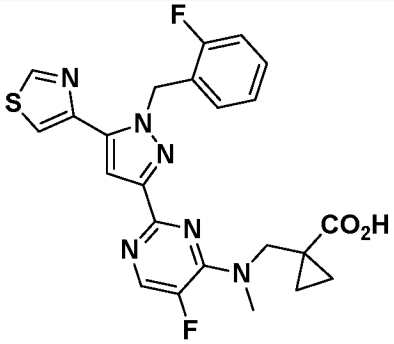
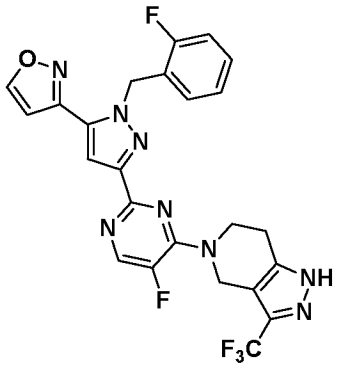
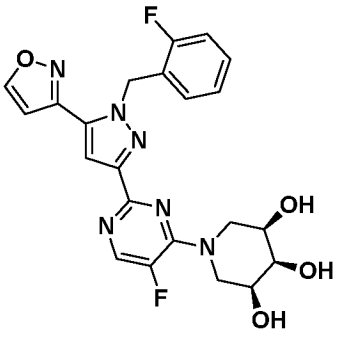


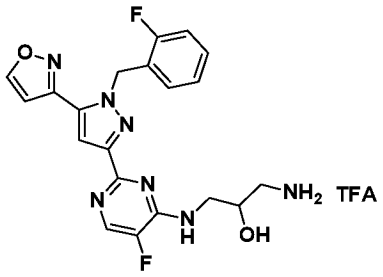
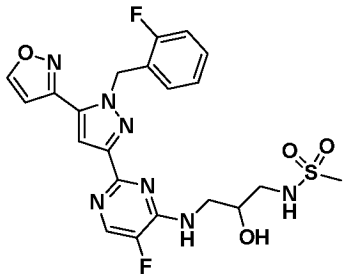
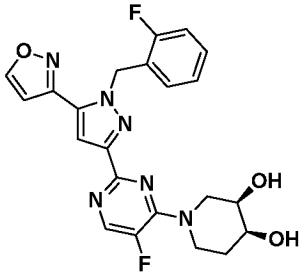
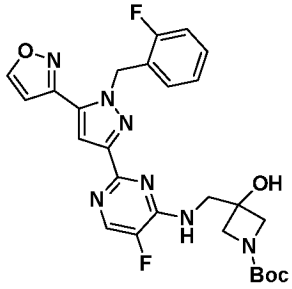
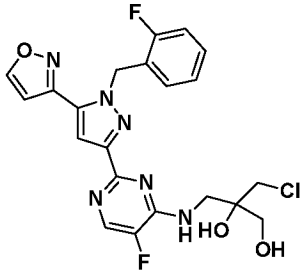
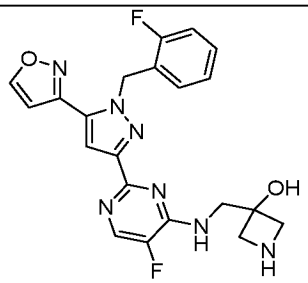
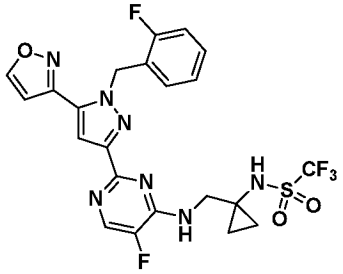
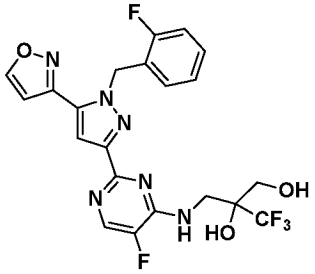
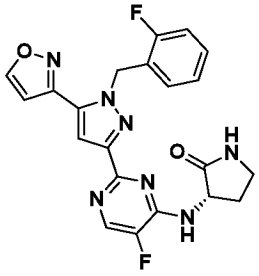
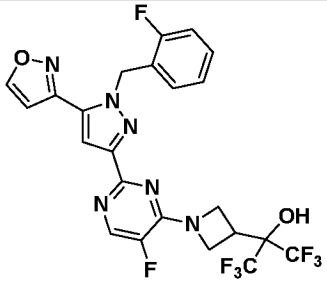
I-337

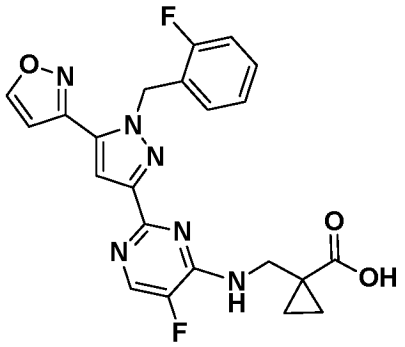


I-338

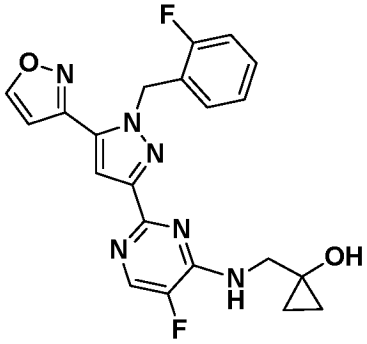


	I-339
 **I-340**	 **I-341**
 **I-342**	 **I-343**
 **I-344**	 **I-345**
 **I-346**	 **I-347**

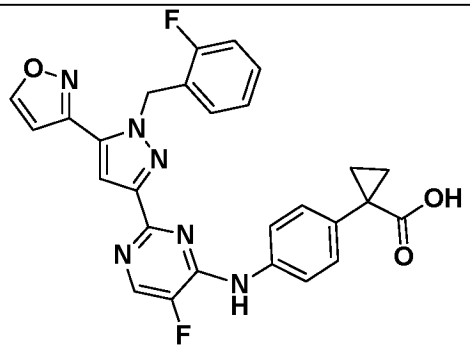
 **I-348**	 **I-349**
 **I-350**	 **I-351**
 **I-352**	 **I-353**
 **I-354**	 **I-355**
 **I-356**	 **I-357**



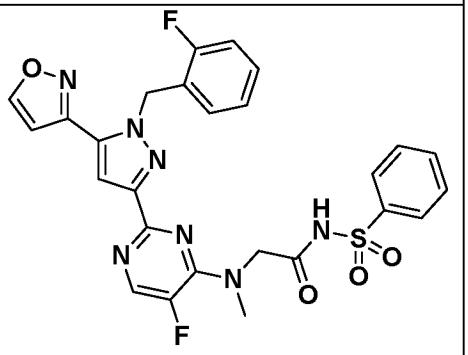
I-358



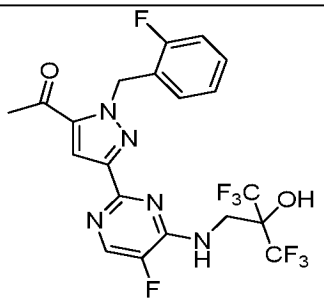
I-359



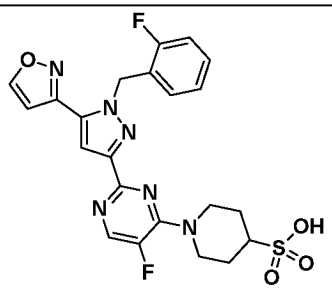
I-360



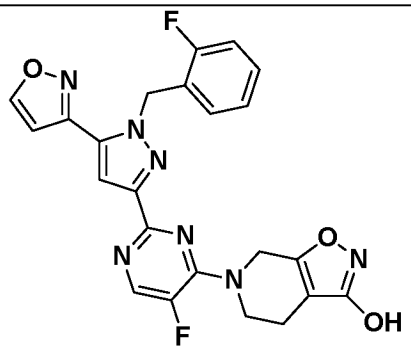
I-361



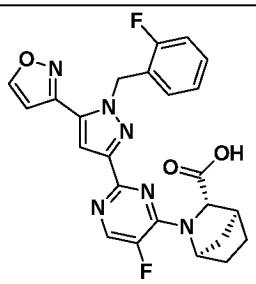
I-362



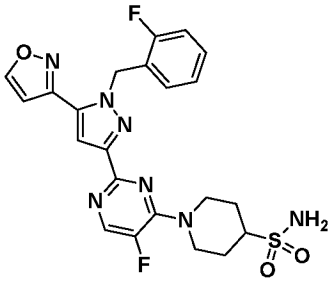
I-363

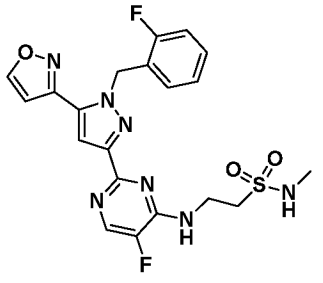


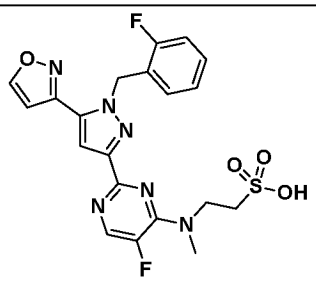
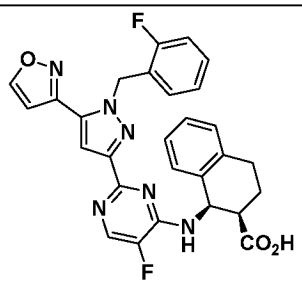
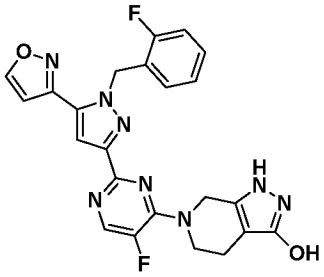
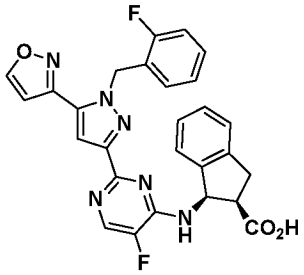
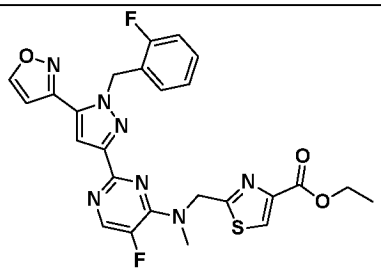
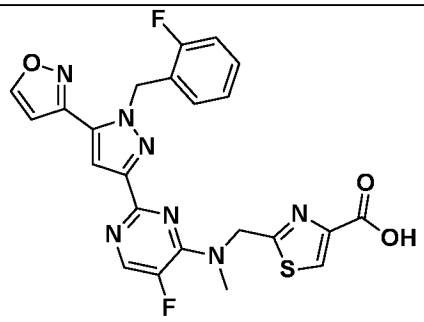
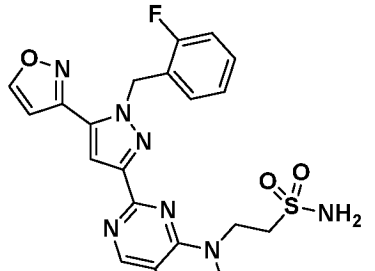
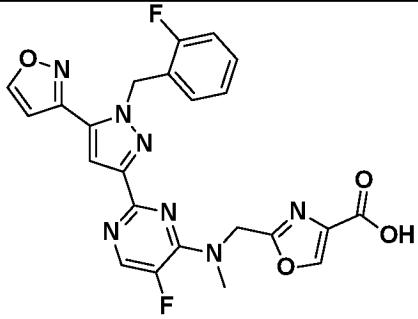
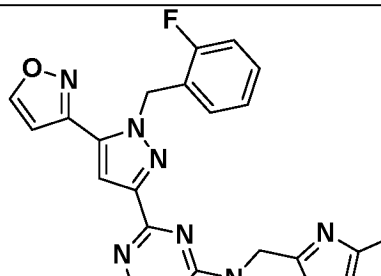
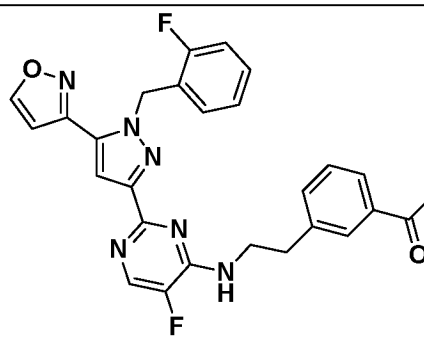
I-364

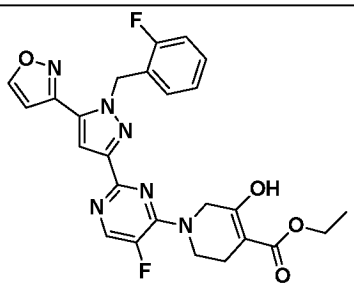
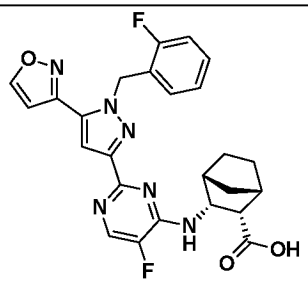
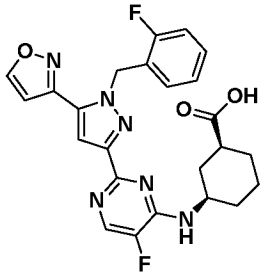
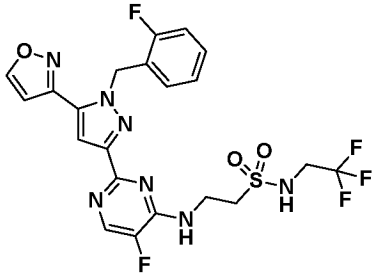
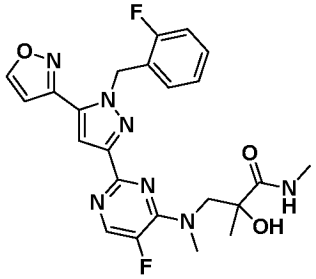
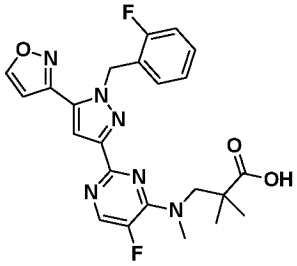
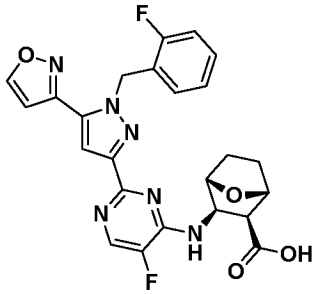
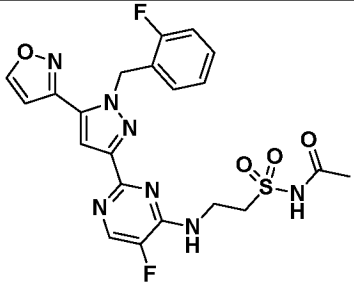


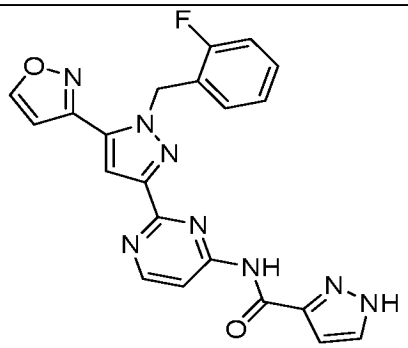
I-365



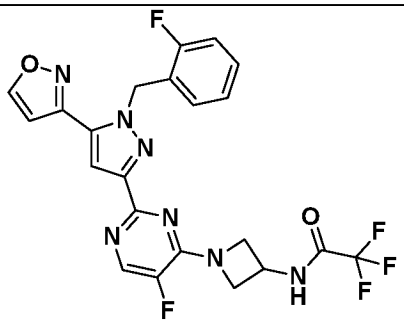


I-366	**I-367**
	
I-368	**I-369**
	
I-370	**I-371**
	
I-372	**I-373**
	
I-374	**I-375**
	

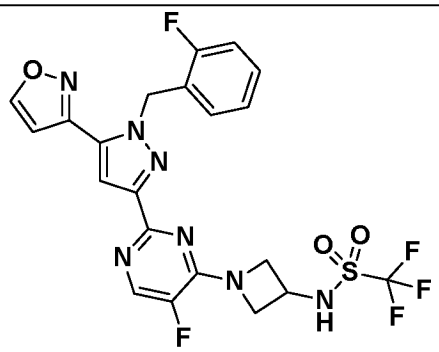
I-376	I-377
 I-378	 I-379
 I-380	 I-381
 I-382	 I-383
 I-384	 I-385



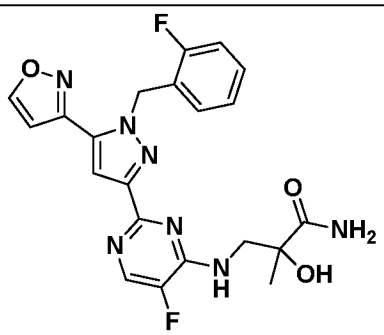
I-386



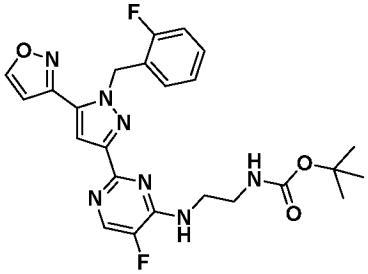
I-387



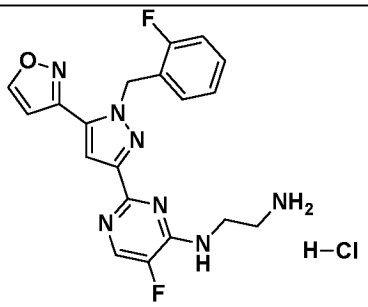
I-388



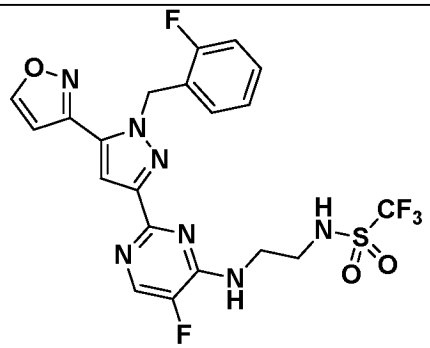
I-389



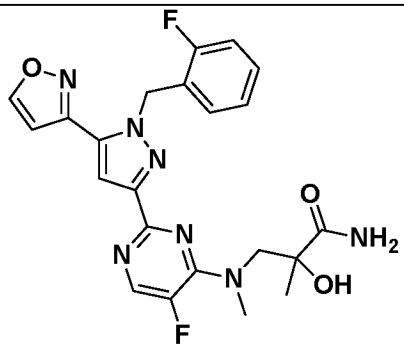
I-390



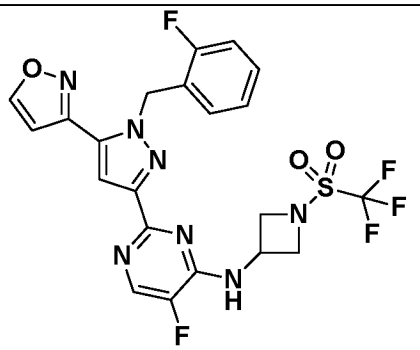
I-391



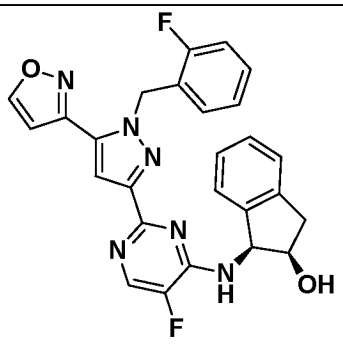
I-392



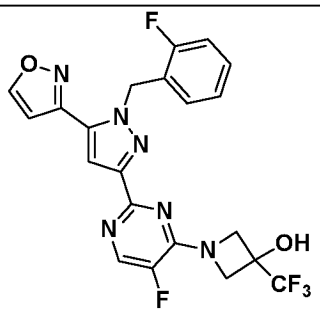
I-393



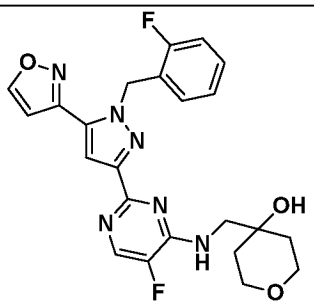
I-394



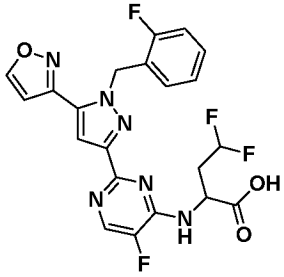
I-395



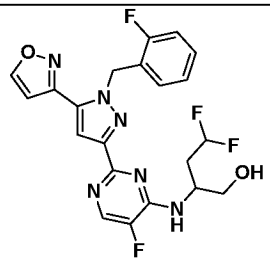
I-396



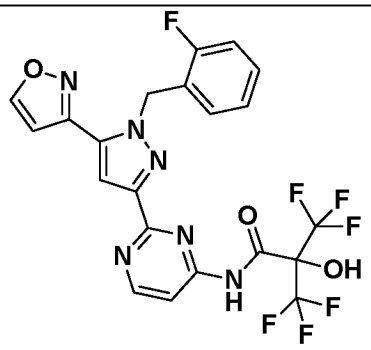
I-397



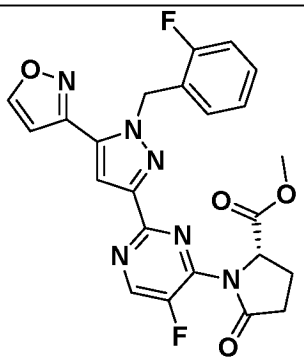
I-398



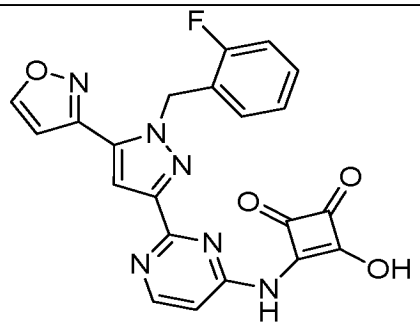
I-399



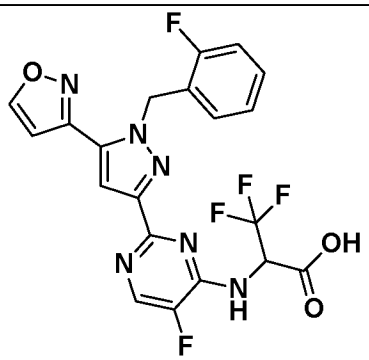
I-400



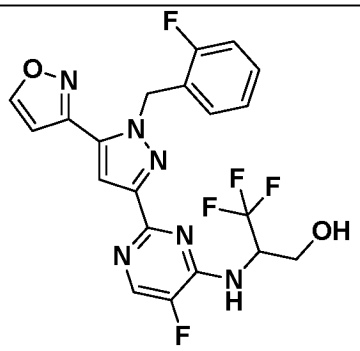
I-401



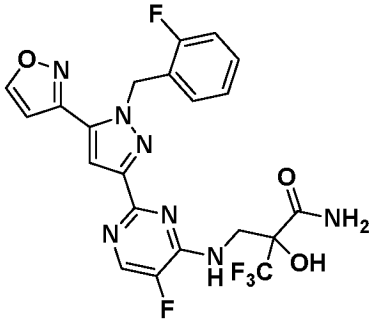
I-402



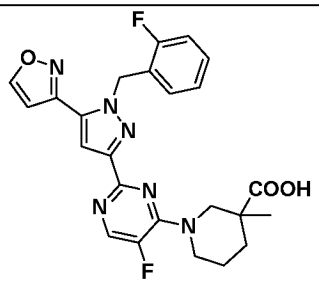
I-403



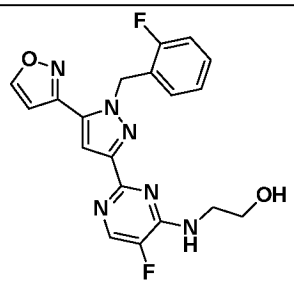
I-404



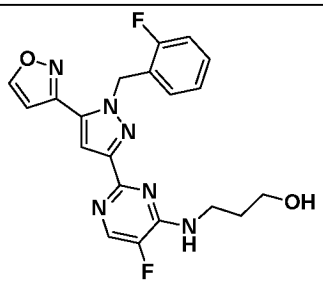
I-405



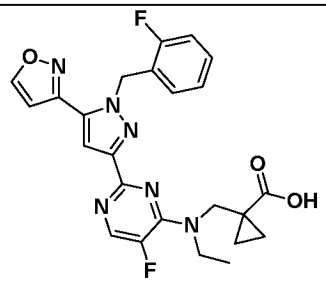
I-406



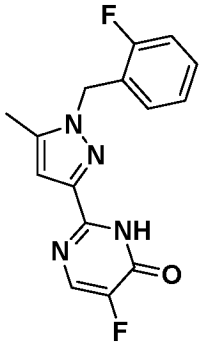
I-407

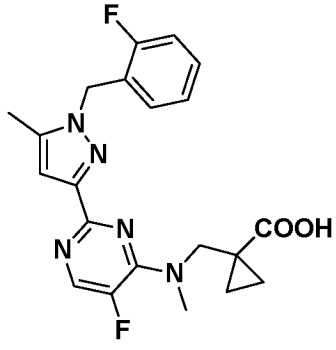


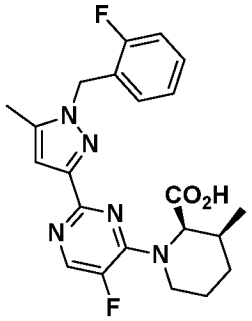
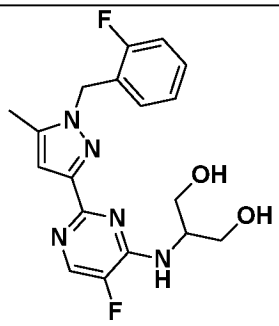
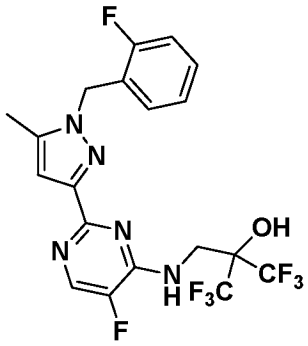
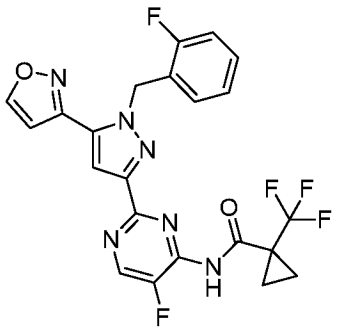
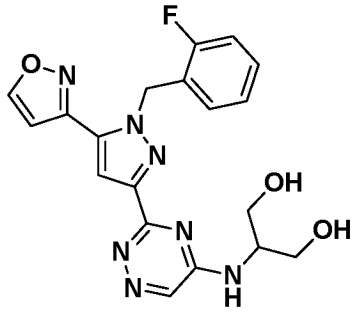
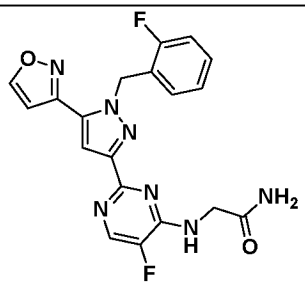
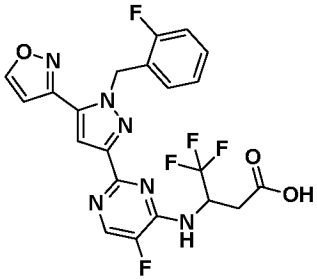
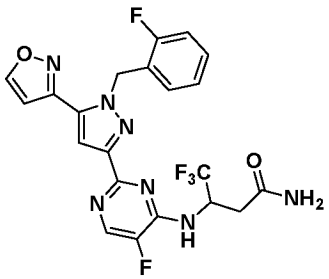
I-408

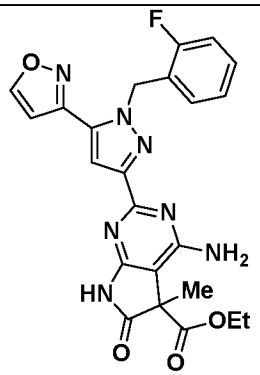


I-409

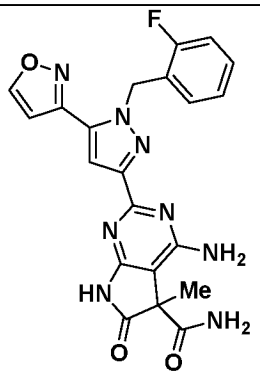




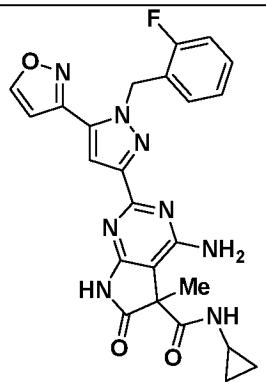
I-410	**I-411**
 **I-412**	 **I-413**
 **I-414**	 **I-415**
 **I-416**	 **I-417**
 **I-418**	 **I-419**



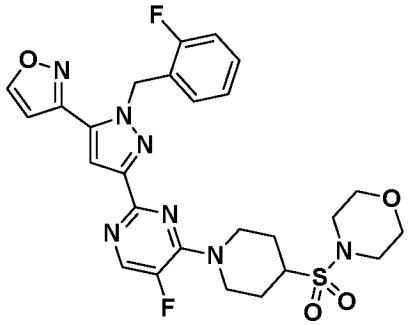
I-420



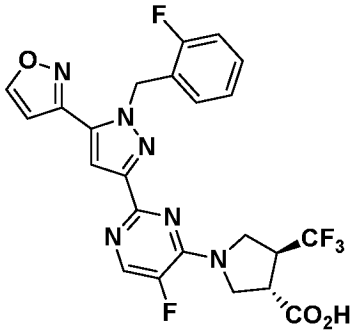
I-421



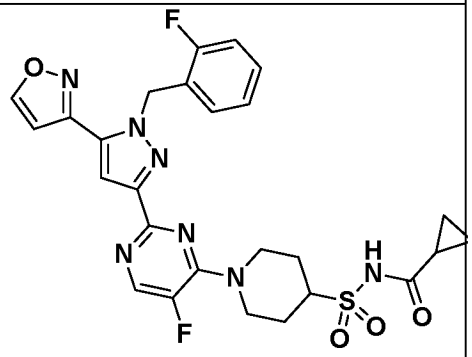
I-422



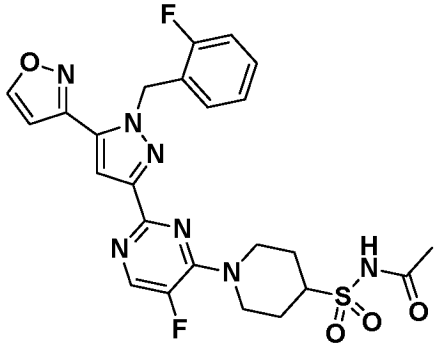
I-423



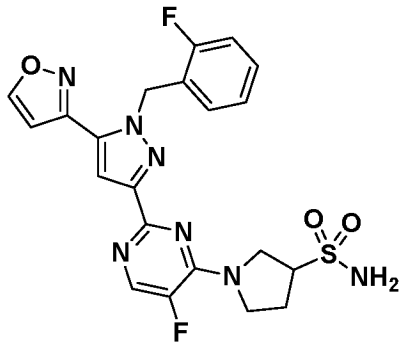
I-424



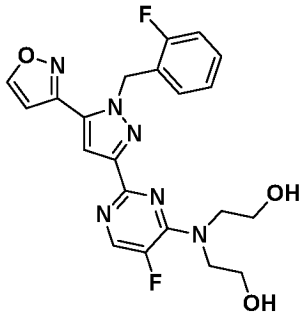
I-425



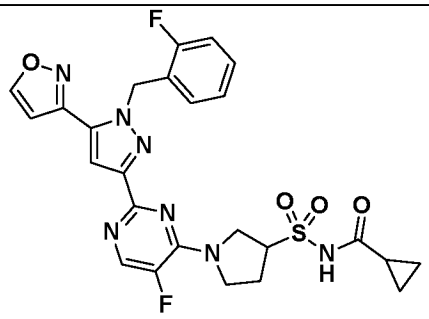
I-426



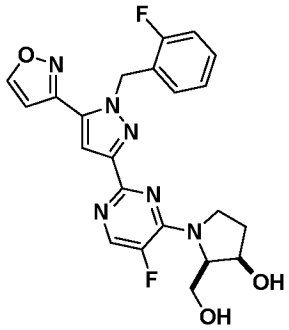
I-427



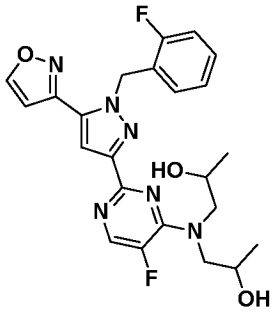
I-428



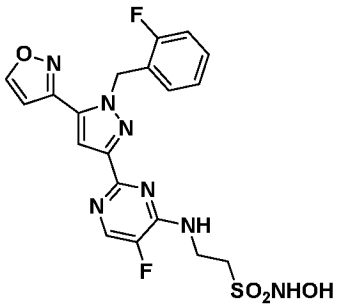
I-429



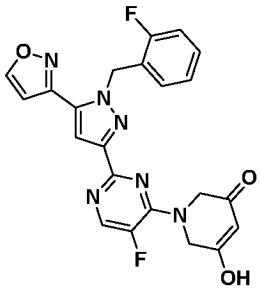
I-430



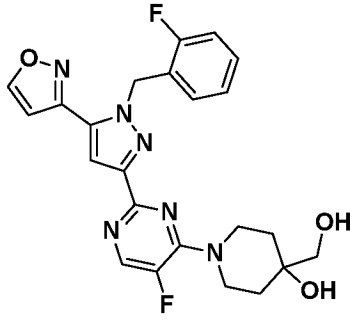
I-431



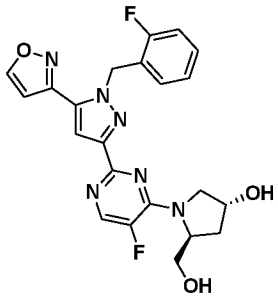
I-432



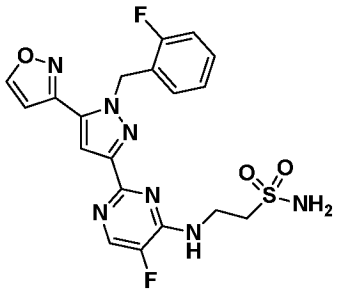
I-433



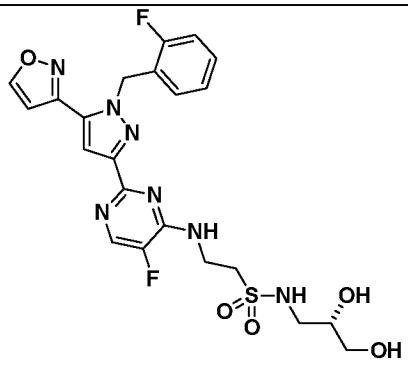
I-434



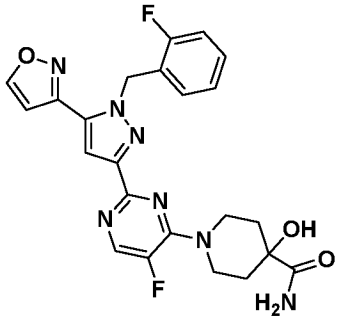
I-435



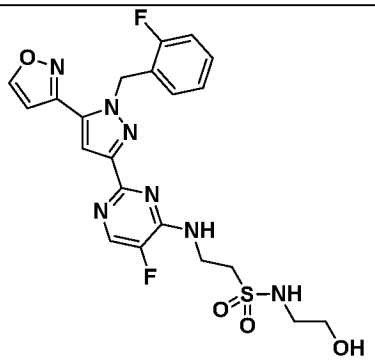
I-436



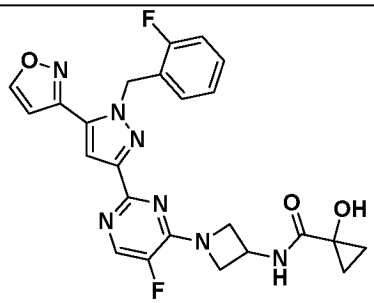
I-437



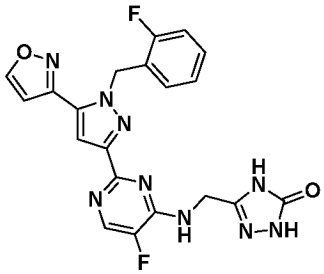
I-438



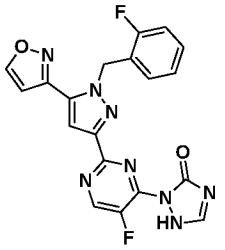
I-439



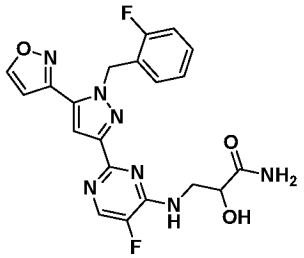
I-440



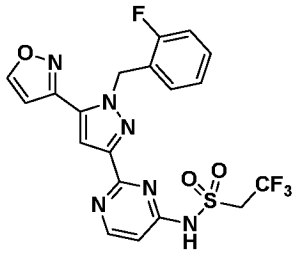
I-441



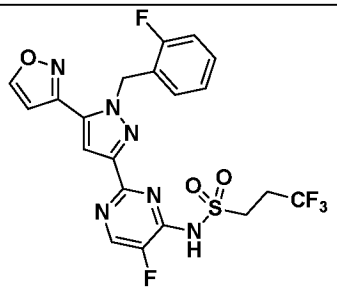
I-442



I-443



I-444



I-445

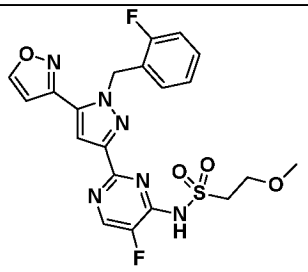
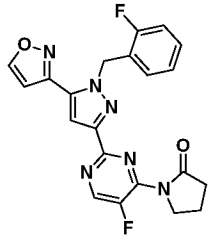
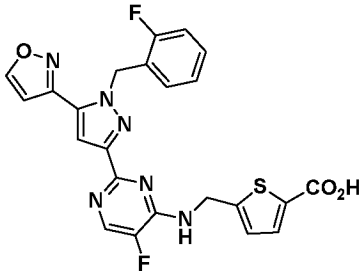
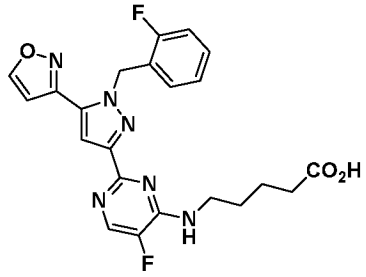
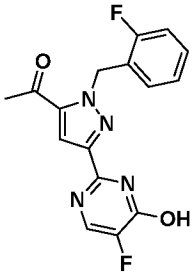
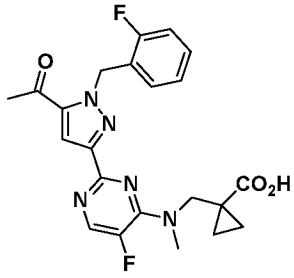
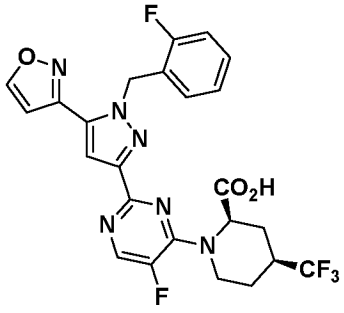
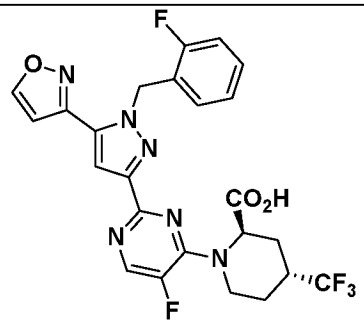
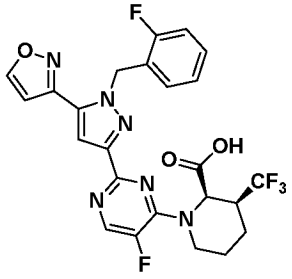
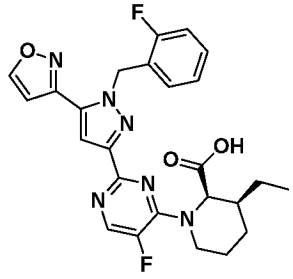
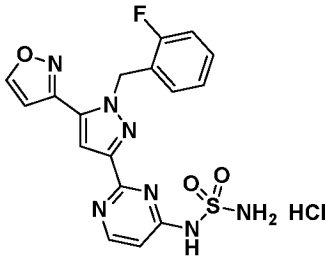
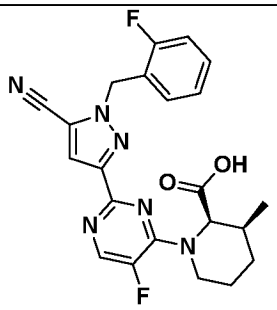
 **I-446**	 **I-447**
 **I-448**	 **I-449**
 **I-450**	 **I-451**
 **I-452**	 **I-453**
 **I-454**	 **I-455**

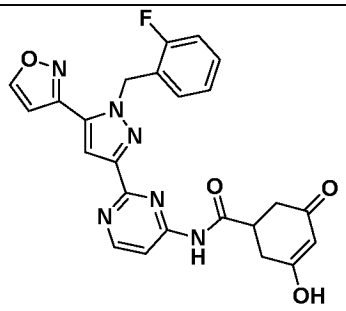
Таблица ID



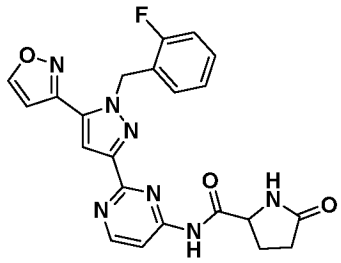
I-456



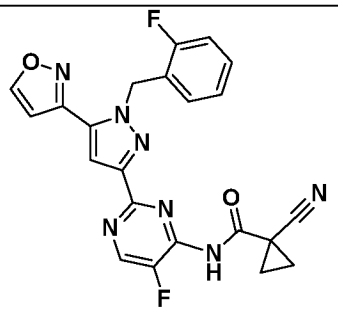
I-457



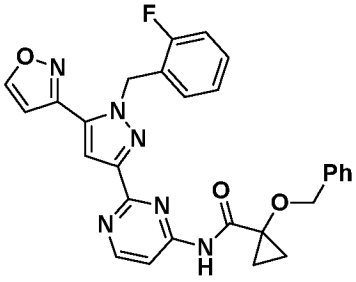
I-458



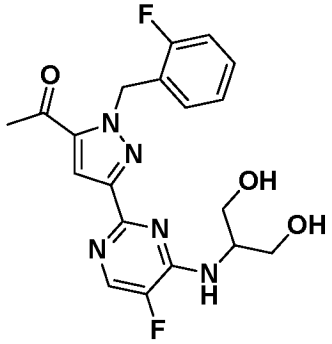
I-459



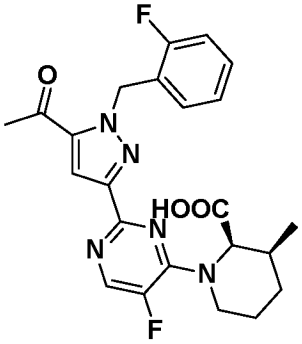
I-460



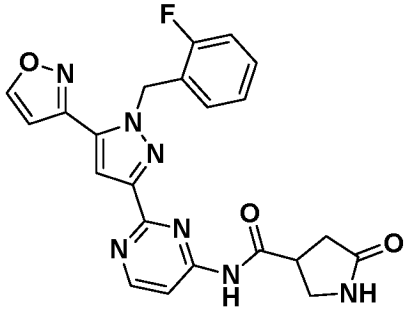
I-461

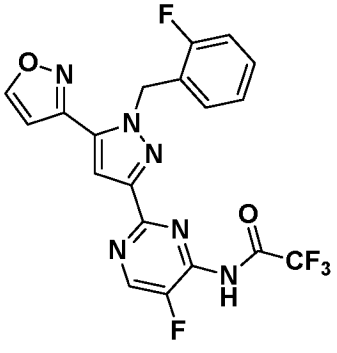


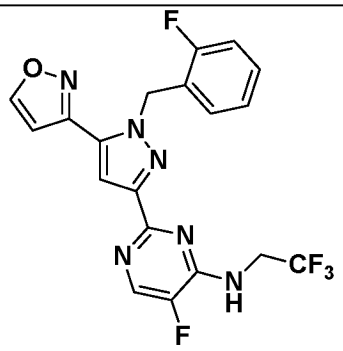
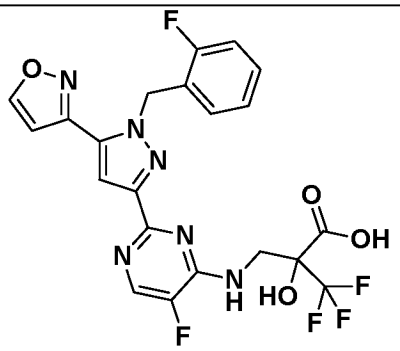
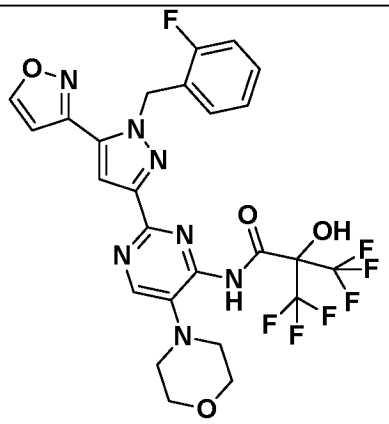
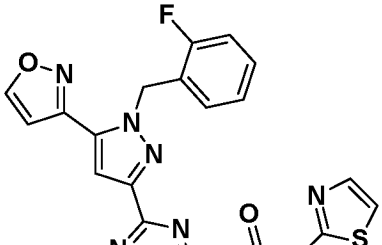
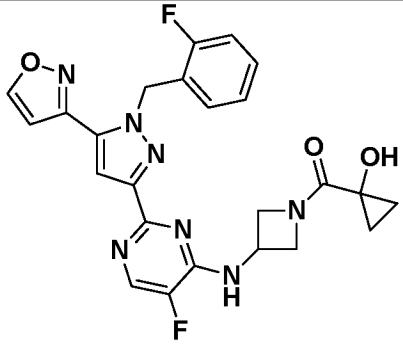
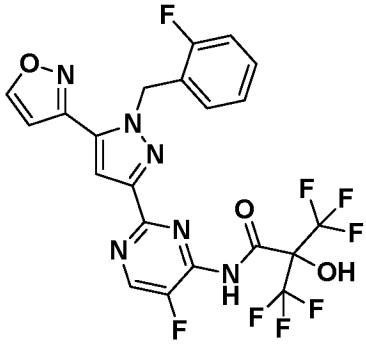
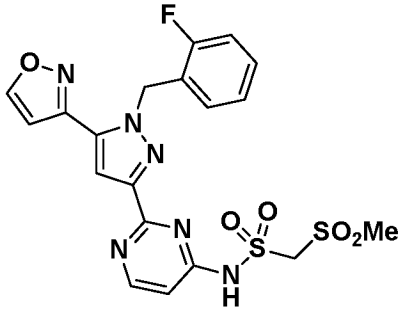
I-462

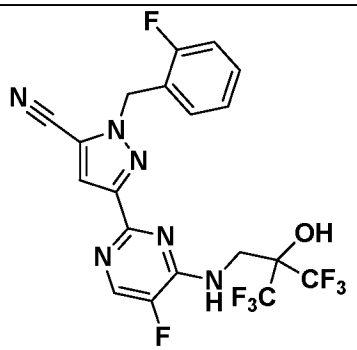
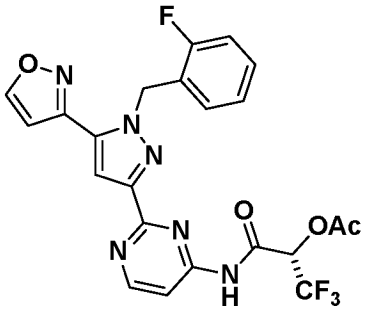
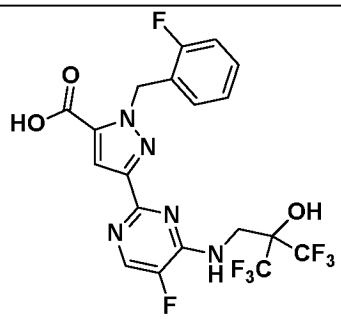
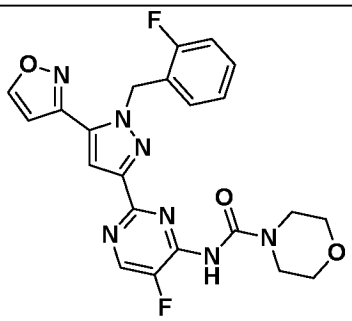
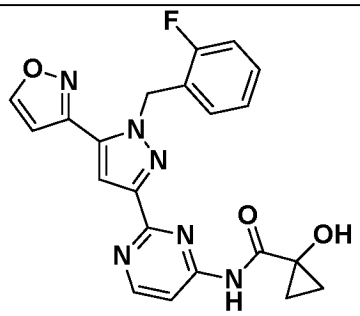
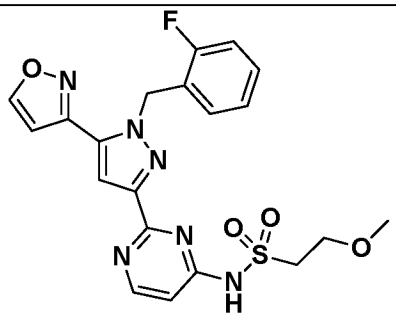
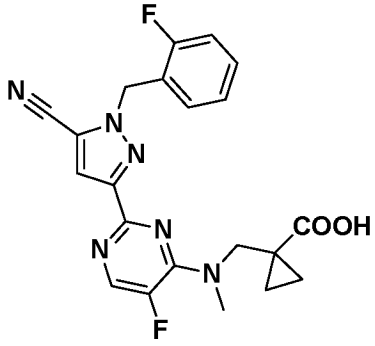
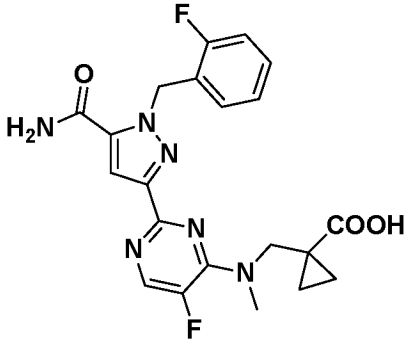


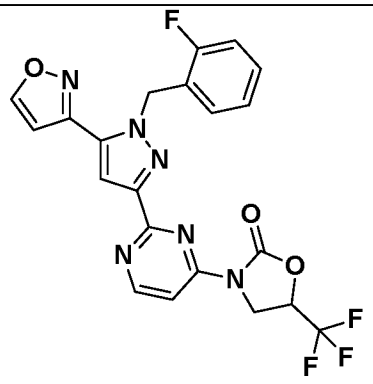
I-463



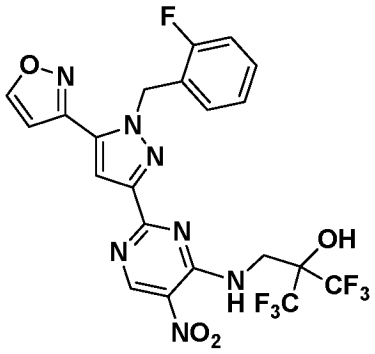


I-464	I-465
	
I-466	I-467
	
I-468	I-469
	
I-470	I-471
	
I-472	I-473

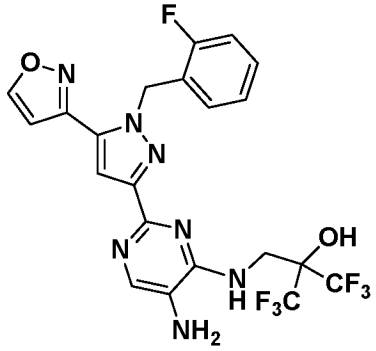
 **I-474**	 **I-475**
 **I-476**	 **I-477**
 **I-478**	 **I-479**
 **I-480**	 **I-481**



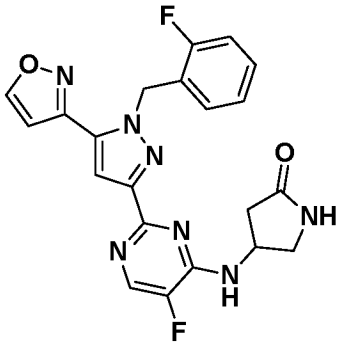
I-482



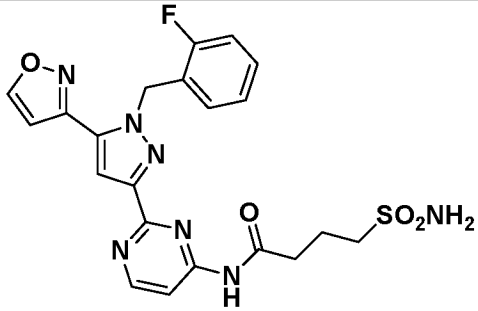
I-483



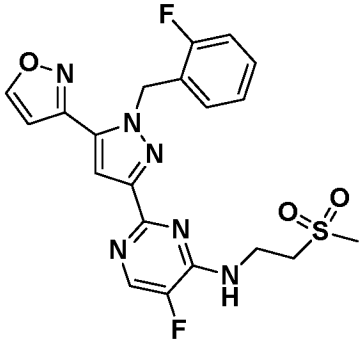
I-484



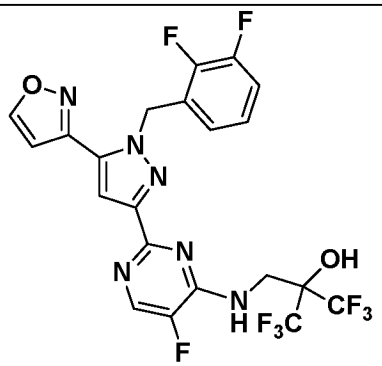
I-485



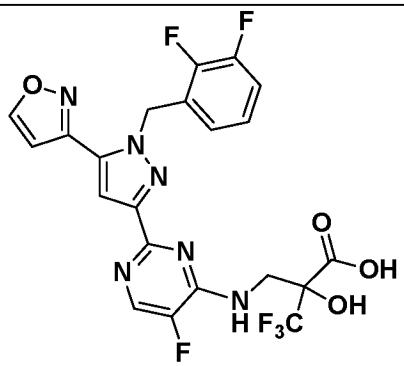
I-486



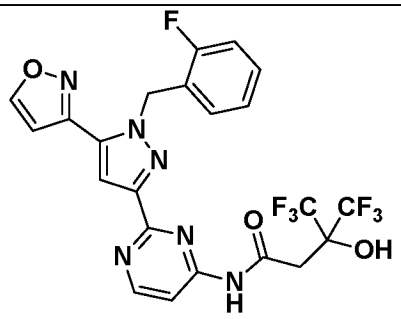
I-487



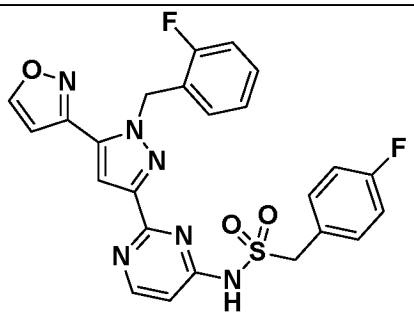
I-488



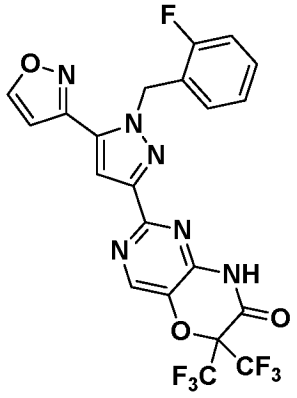
I-489



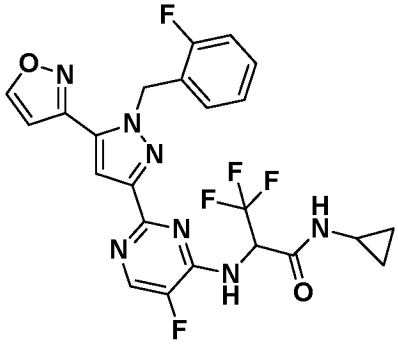
I-490



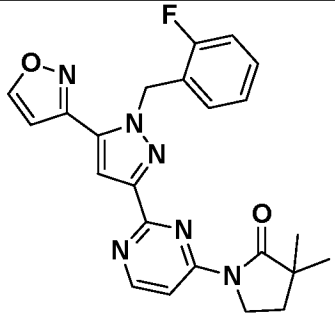
I-491



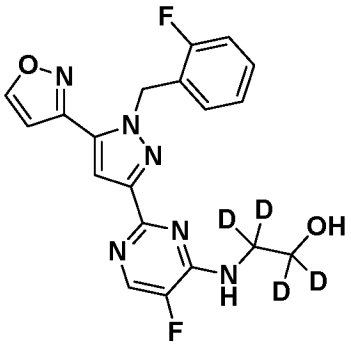
I-492



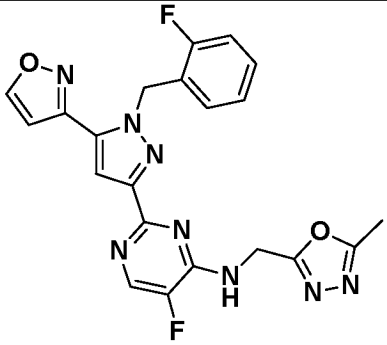
I-493



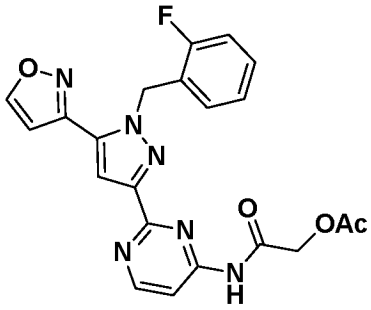
I-494



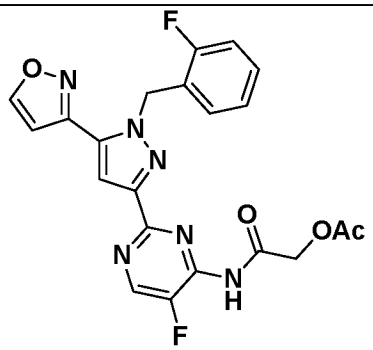
I-495



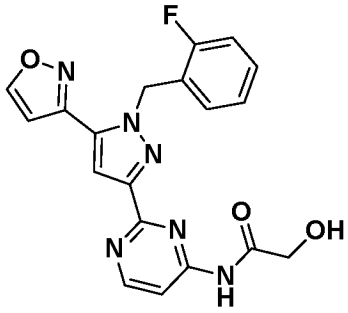
I-496



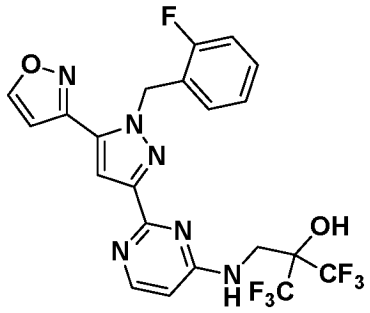
I-497



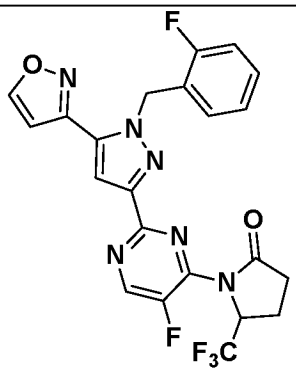
I-498



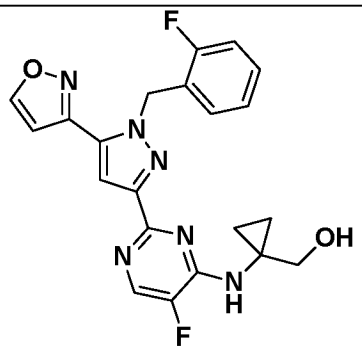
I-499



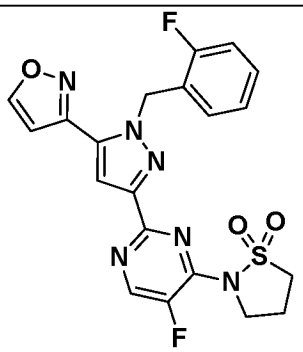
I-500



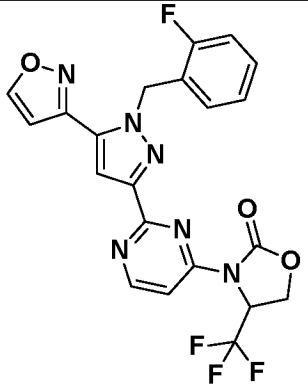
I-501



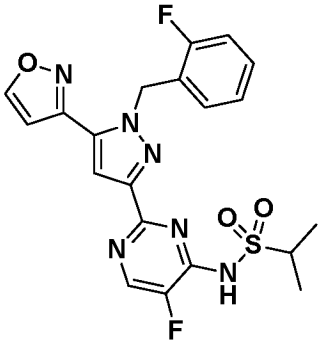
I-502



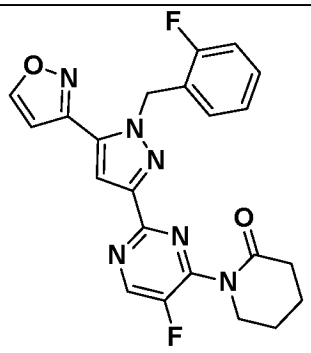
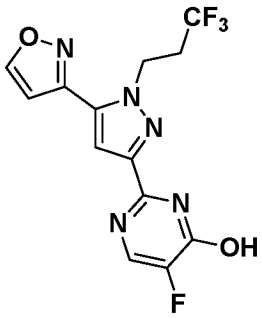
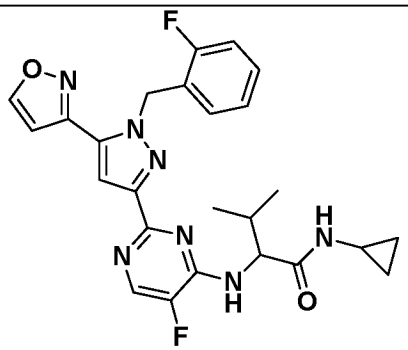
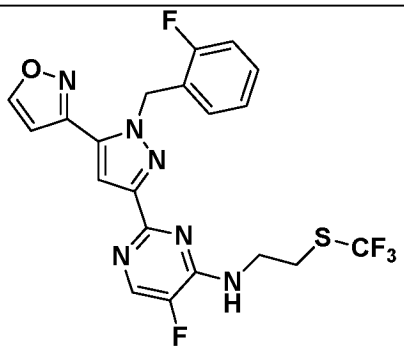
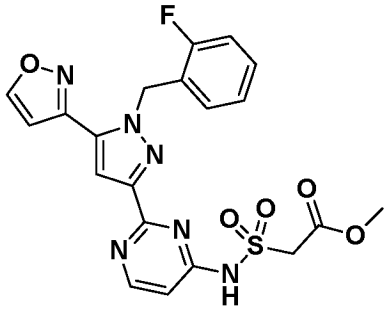
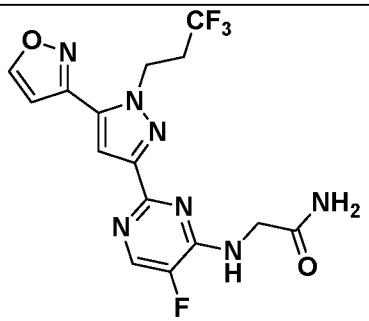
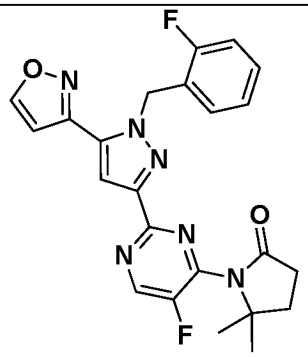
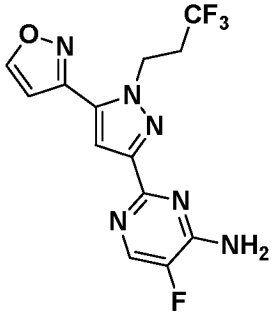
I-503

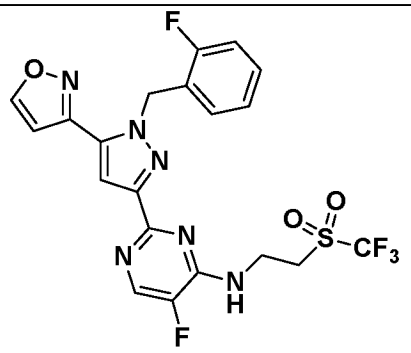


I-504

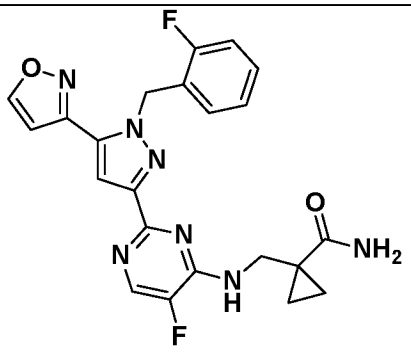


I-505

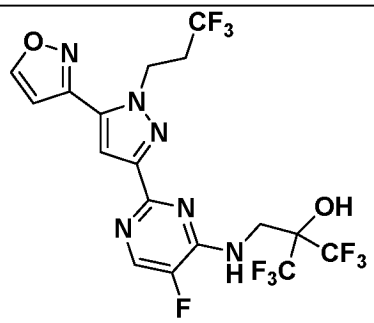
 **I-506**	 **I-507**
 **I-508**	 **I-509**
 **I-510**	 **I-511**
 **I-512**	 **I-513**



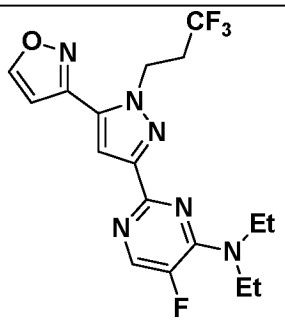
I-514



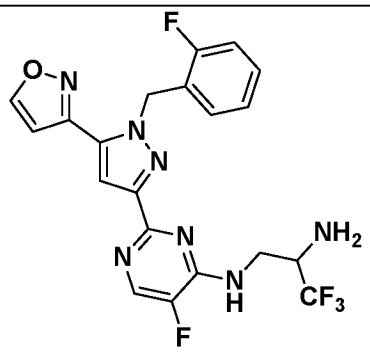
I-515



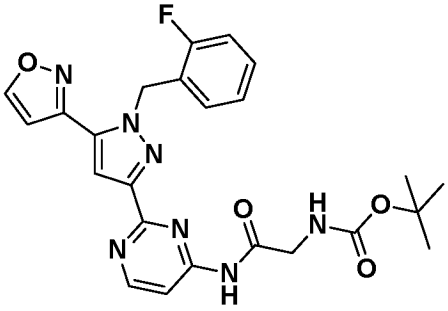
I-516



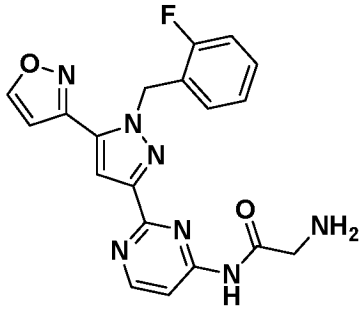
I-517



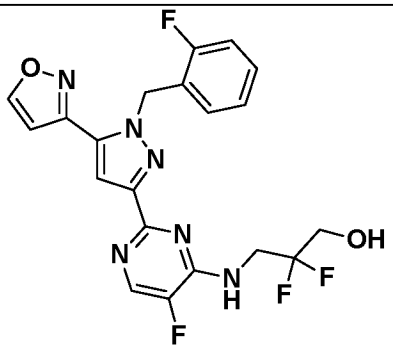
I-518



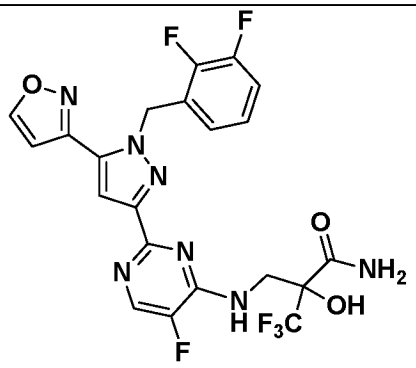
I-519



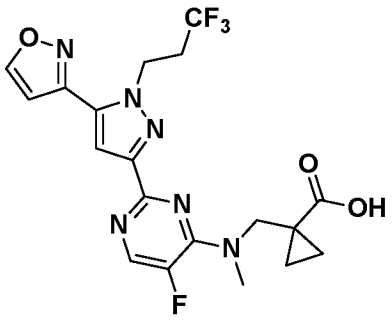
I-520



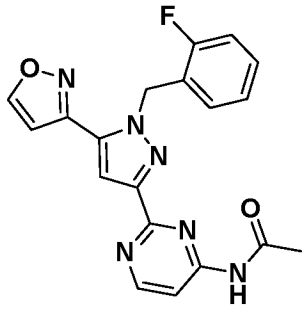
I-521



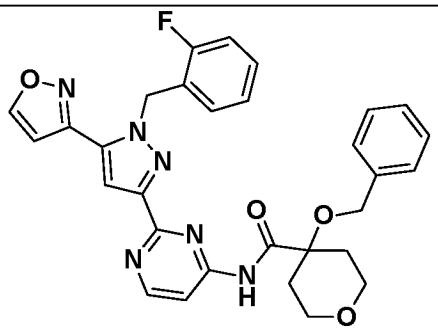
I-522



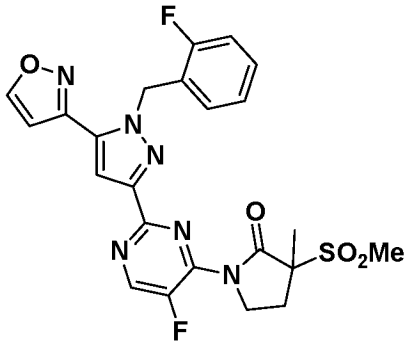
I-523



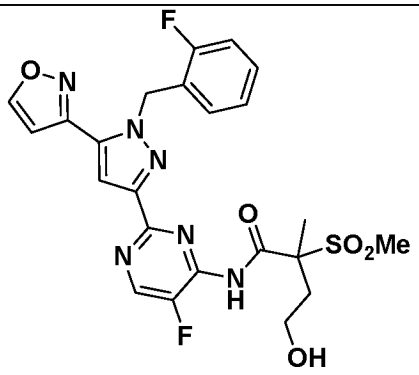
I-524



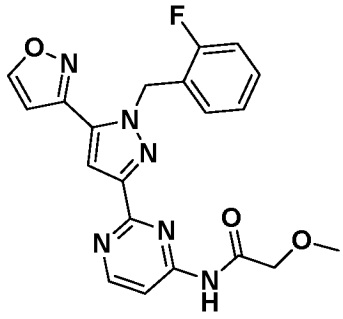
I-525



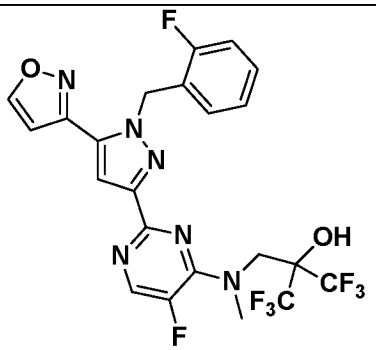
I-526



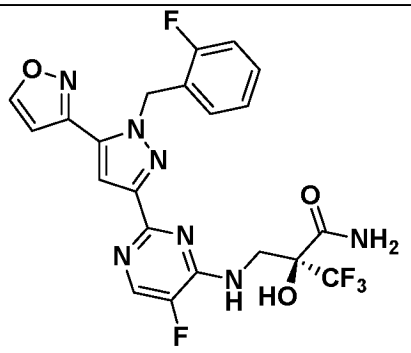
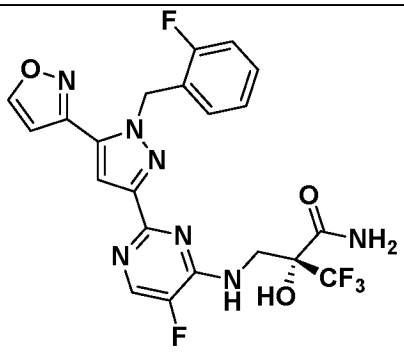
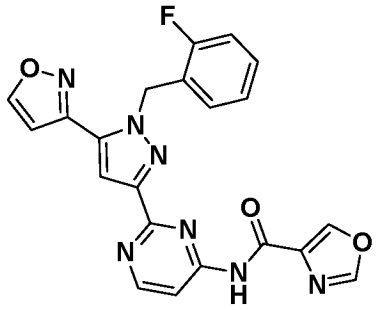
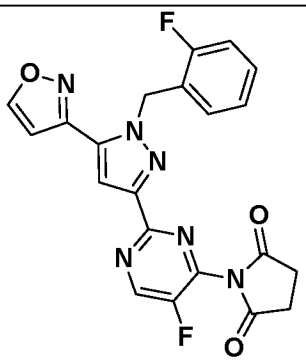
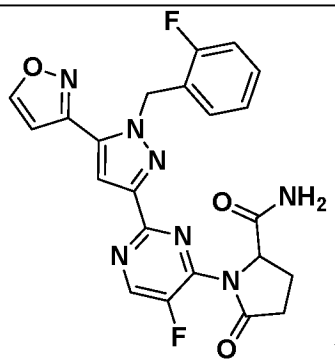
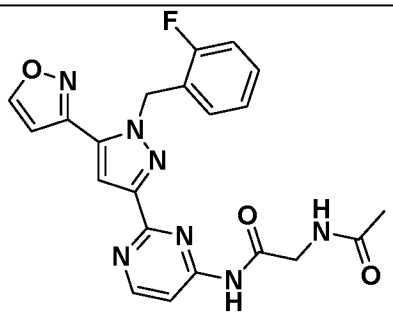
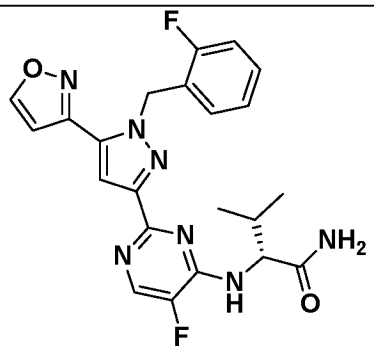
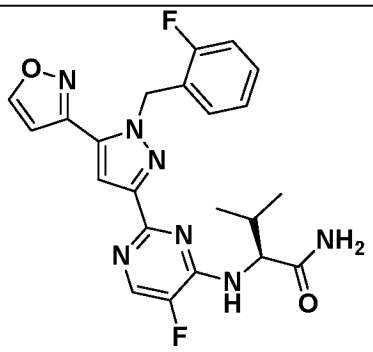
I-527

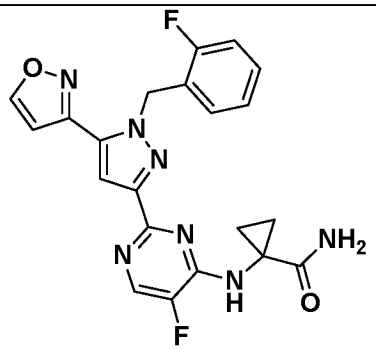


I-528

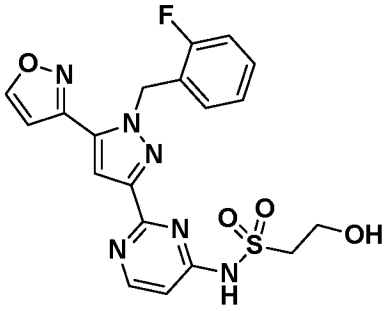


I-529

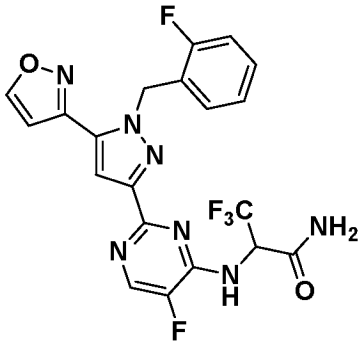
 I-530	 I-531
 I-532	 I-533
 I-534	 I-535
 I-536	 I-537



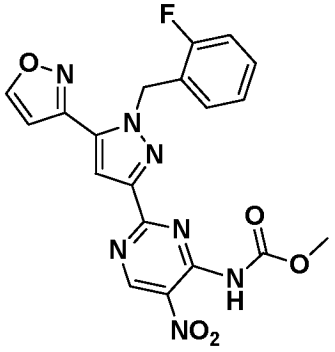
I-538



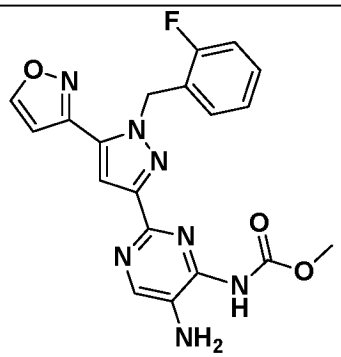
I-539



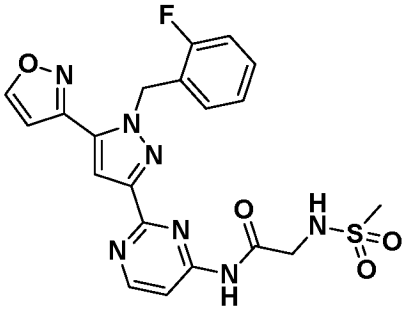
I-540



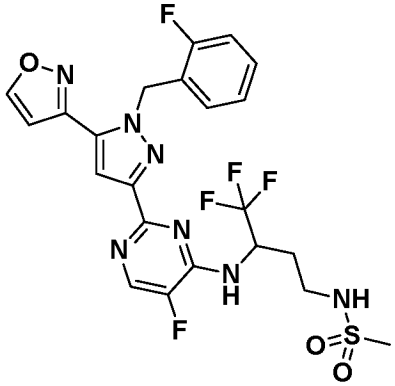
I-541



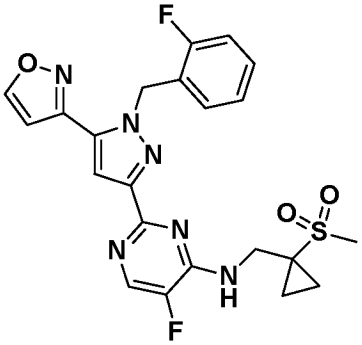
I-542



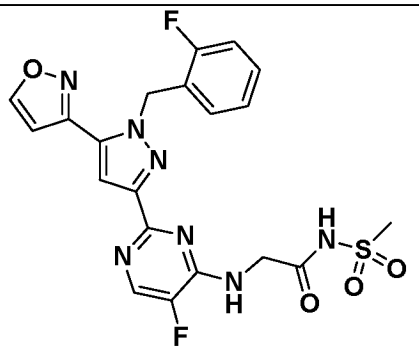
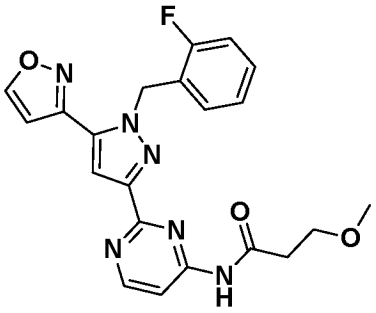
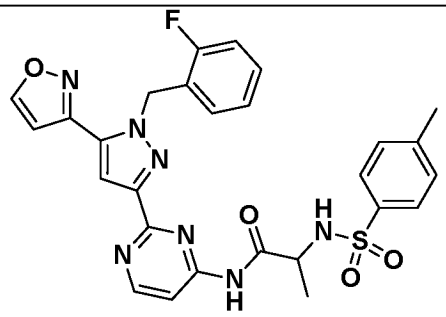
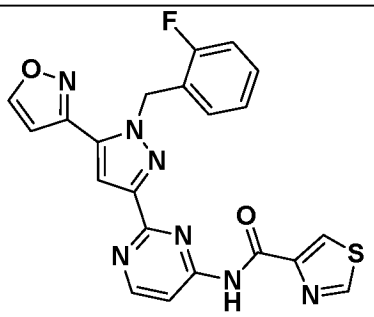
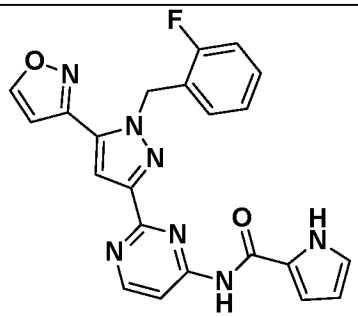
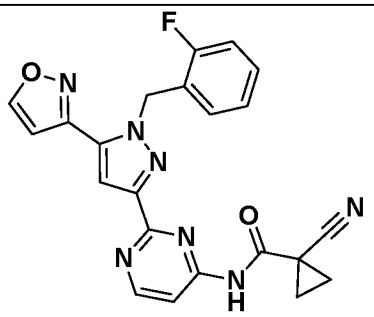
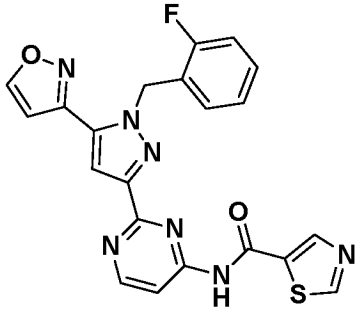
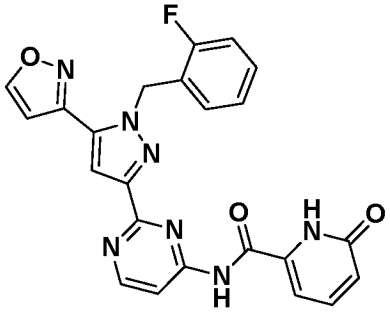
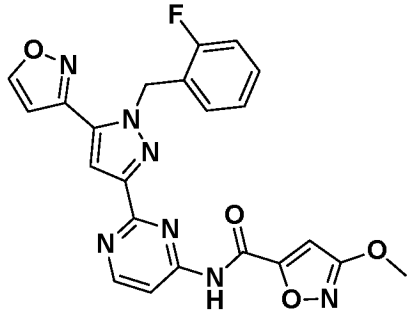
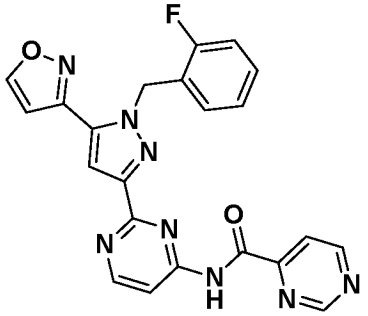
I-543

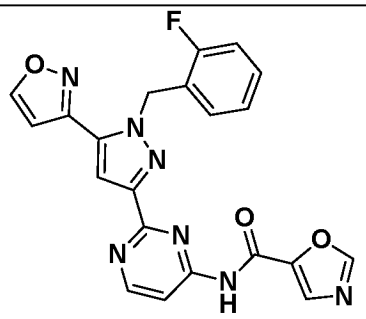
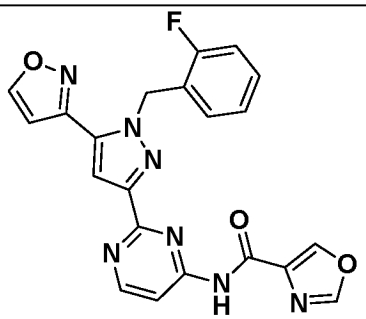
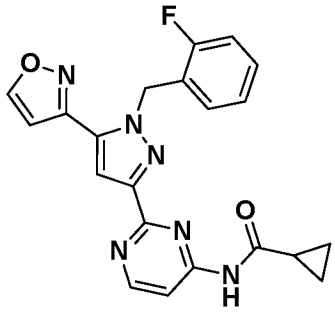
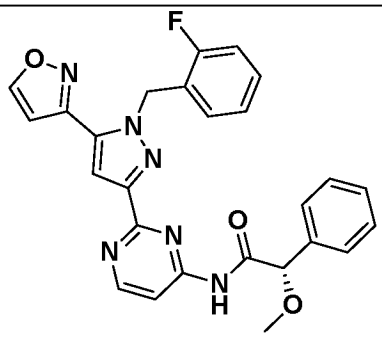
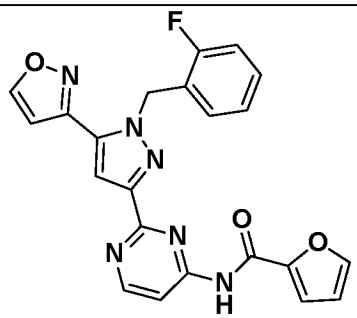
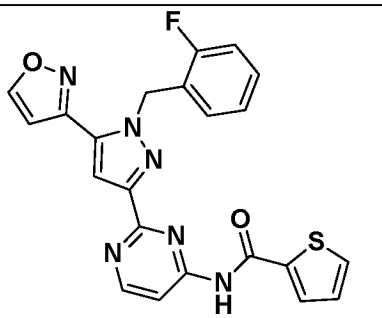
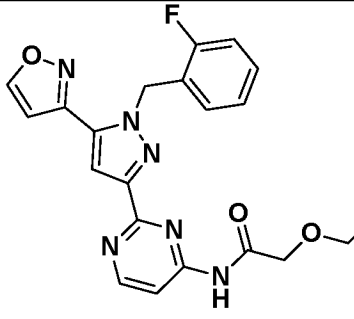
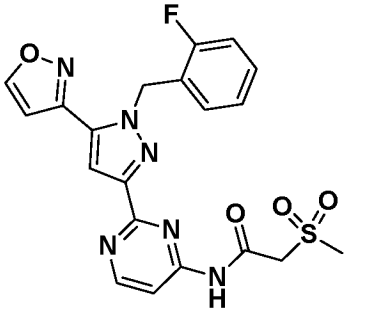


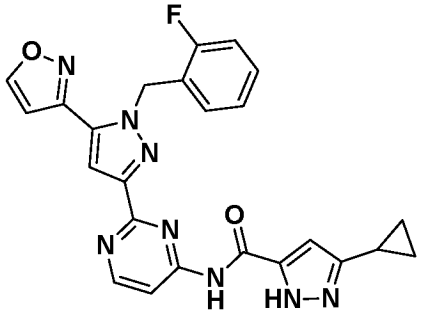
I-544



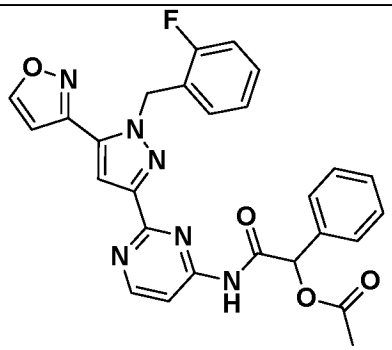
I-545

 I-546	 I-547
 I-548	 I-549
 I-550	 I-551
 I-552	 I-553
	

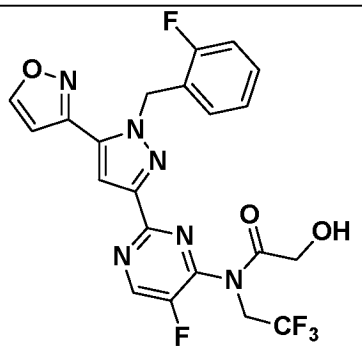
I-554	I-555
	
I-556	I-557
	
I-558	I-559
	
I-560	I-561
	
I-562	I-563



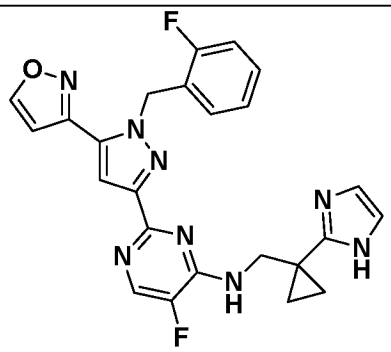
I-564



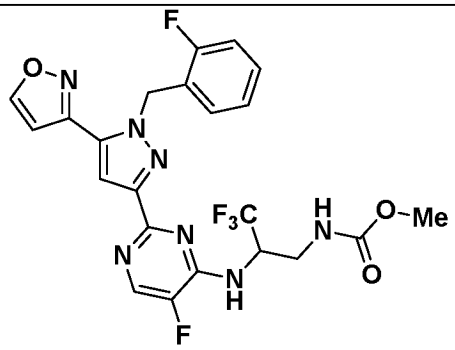
I-565



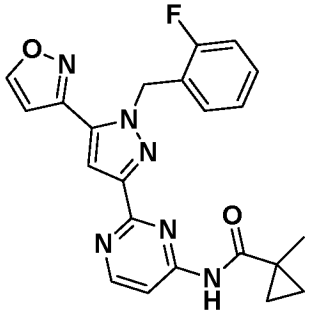
I-566



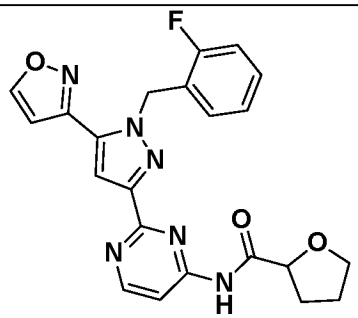
I-567



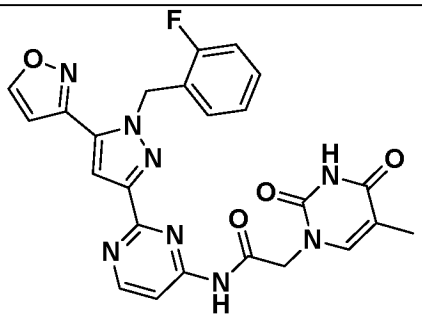
I-568



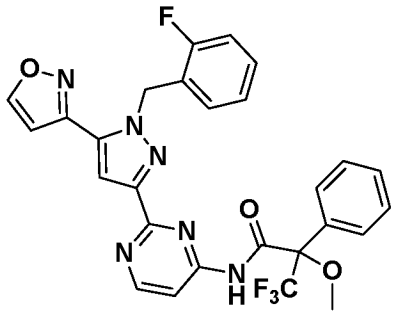
I-569



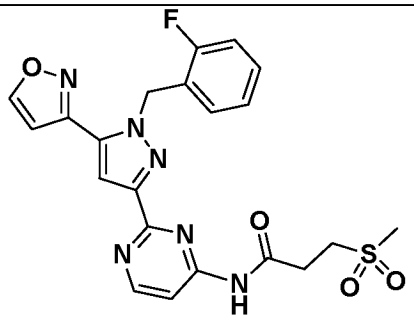
I-570



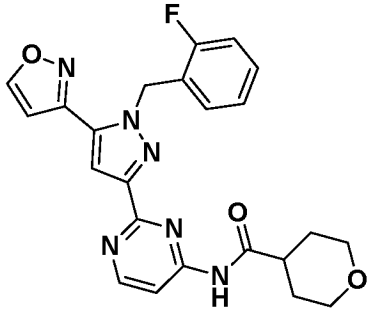
I-571



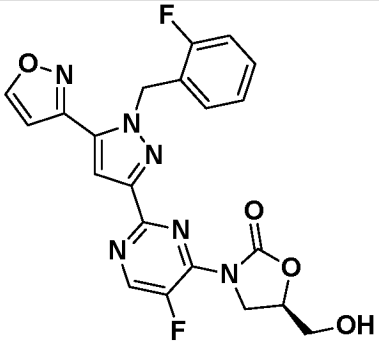
I-572



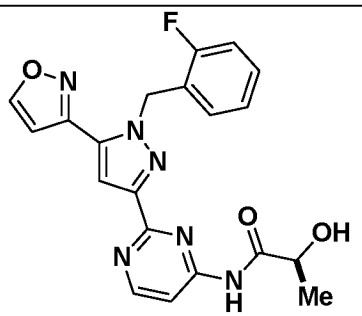
I-573



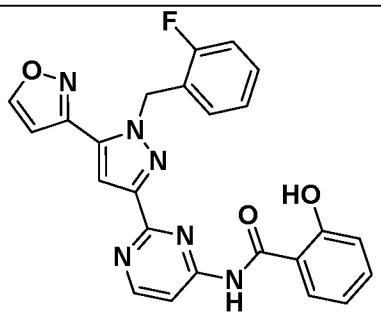
I-574



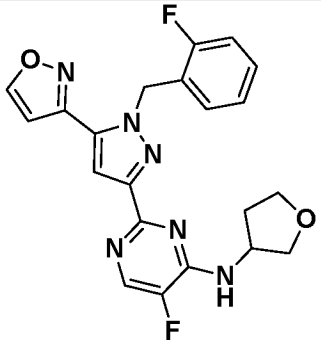
I-575



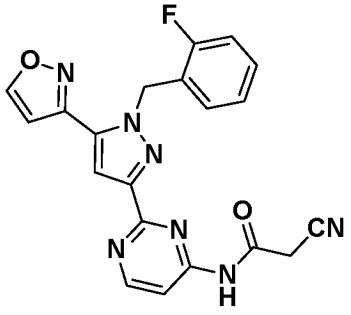
I-576



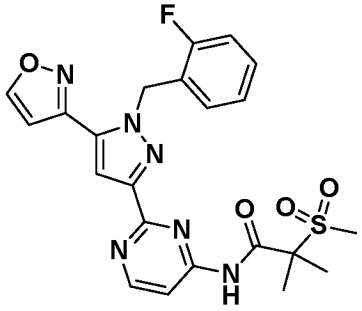
I-577



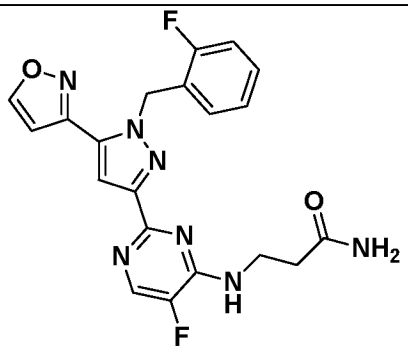
I-578



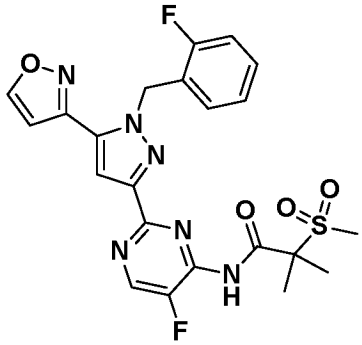
I-579



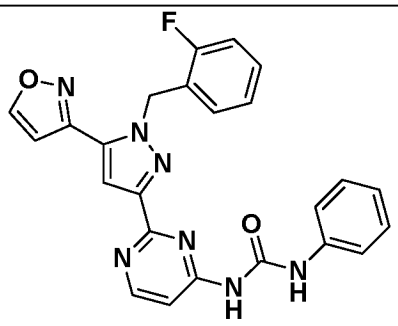
I-580



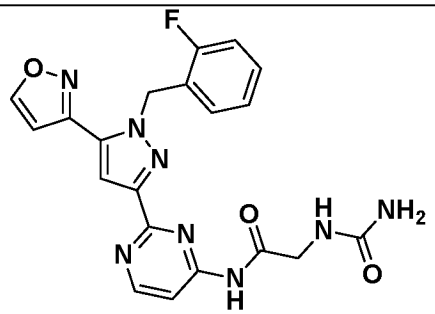
I-581



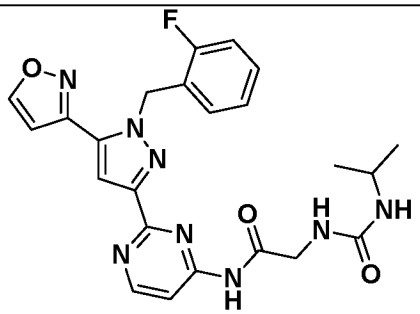
I-582



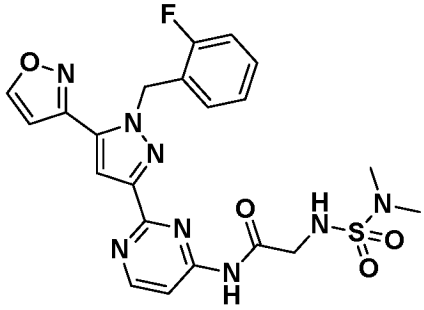
I-583



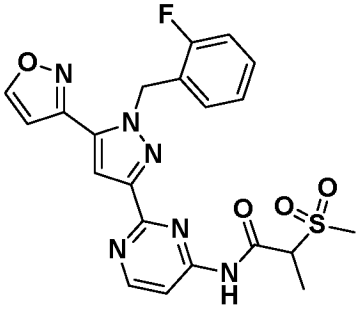
I-584



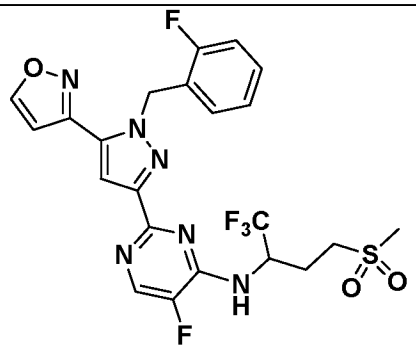
I-585



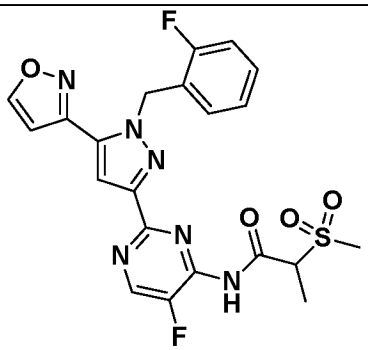
I-586



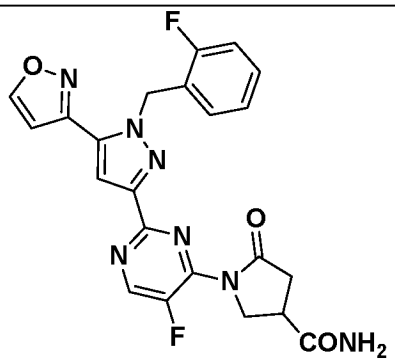
I-587



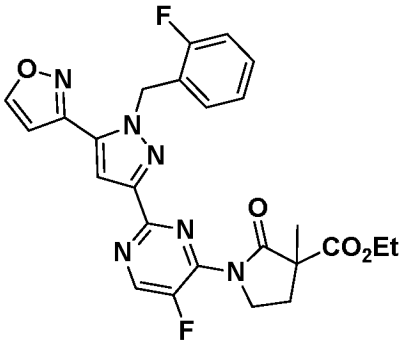
I-588



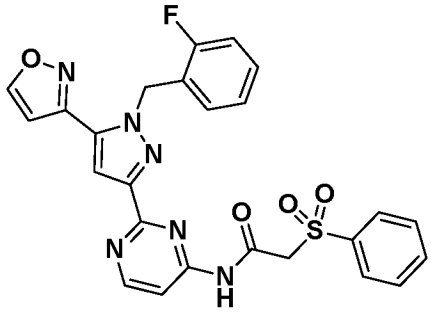
I-589



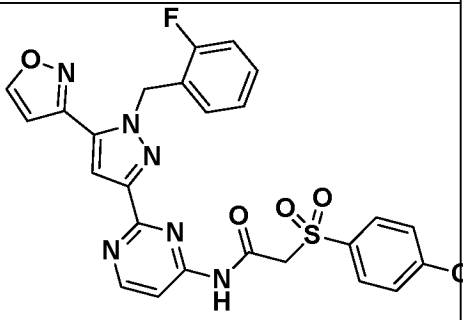
I-590



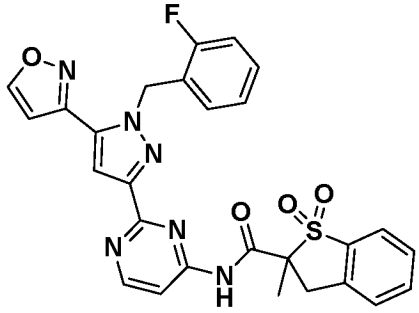
I-591



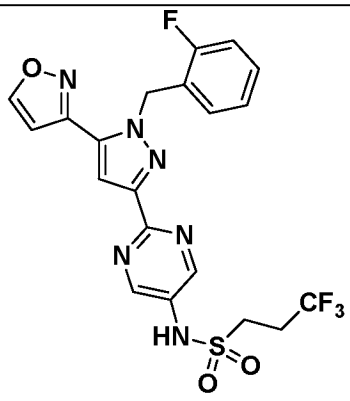
I-592



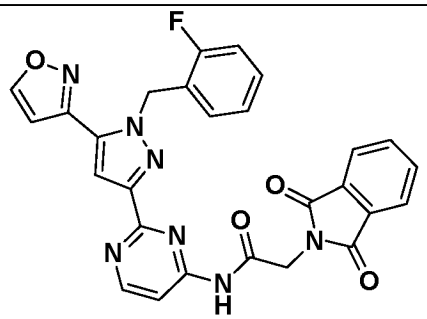
I-593



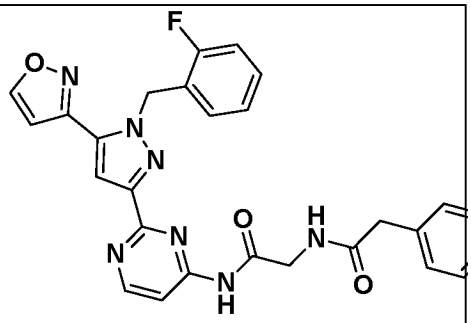
I-594



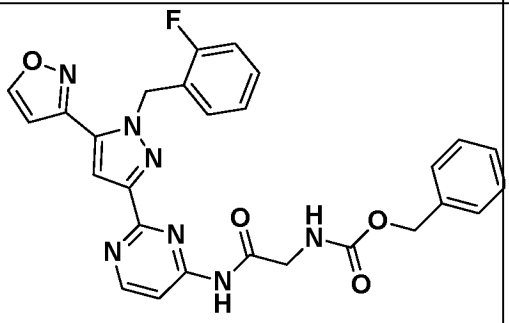
I-595



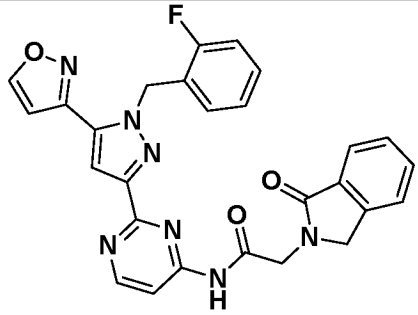
I-596



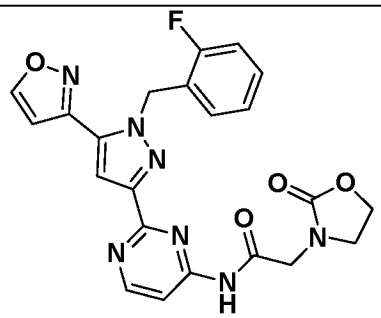
I-597



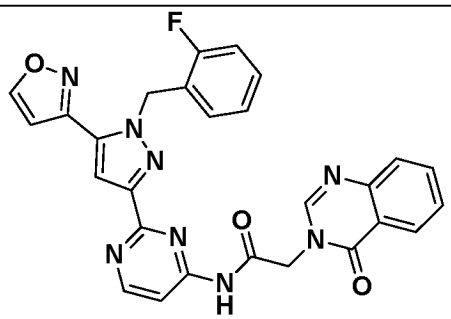
I-598



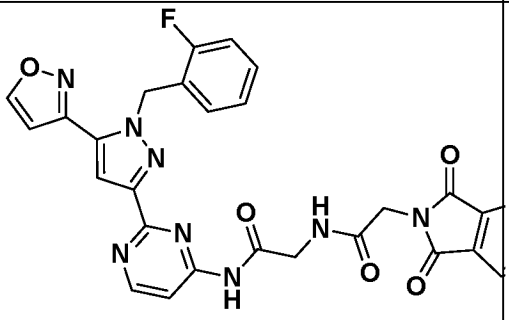
I-599



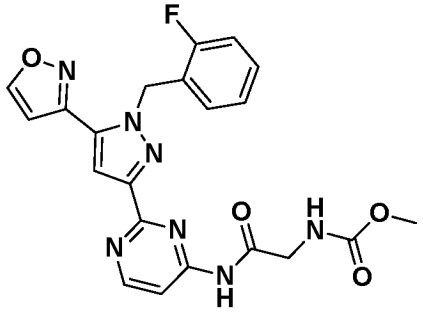
I-600



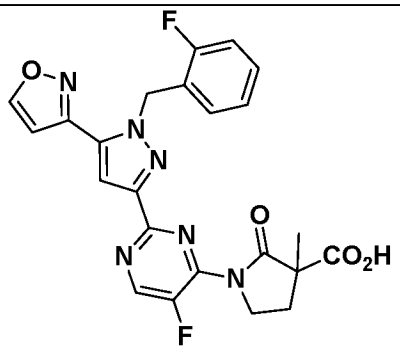
I-601



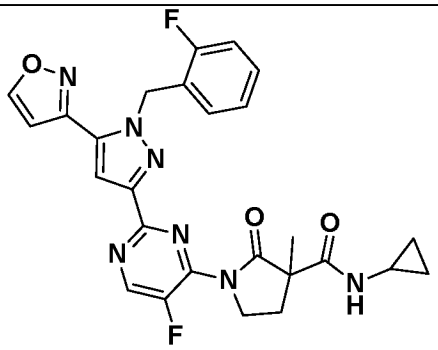
I-602



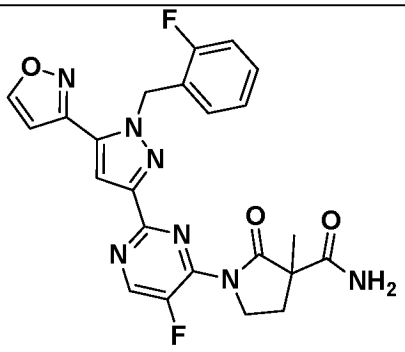
I-603



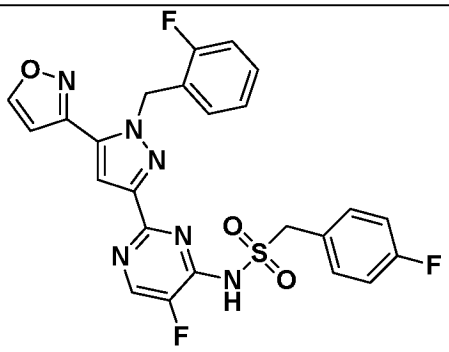
I-604



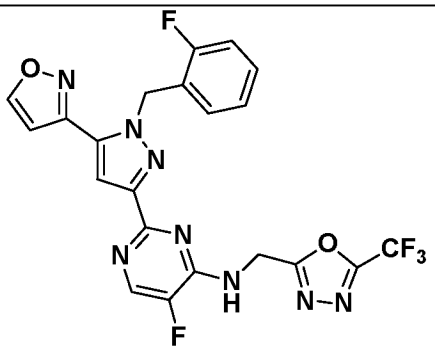
I-605



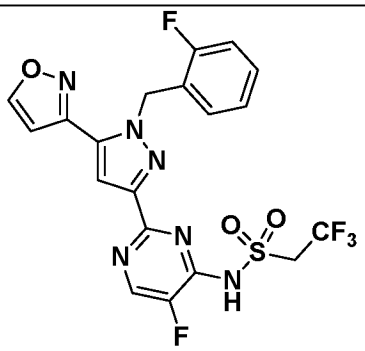
I-606



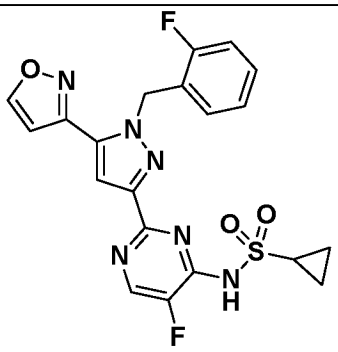
I-607



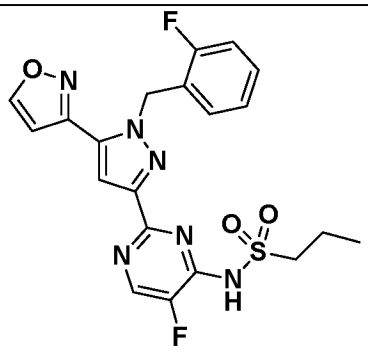
I-608



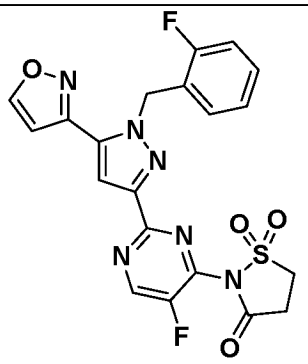
I-609



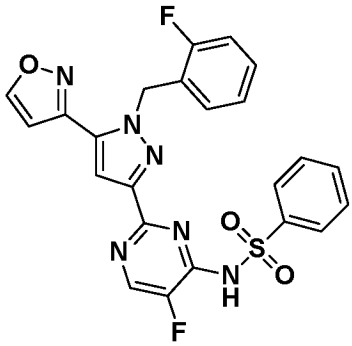
I-610



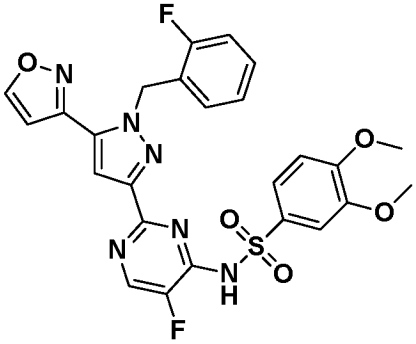
I-611



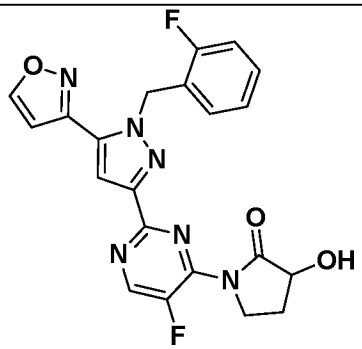
I-612



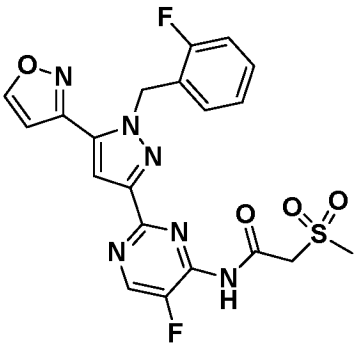
I-613



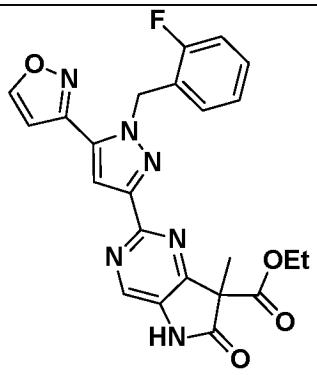
I-614



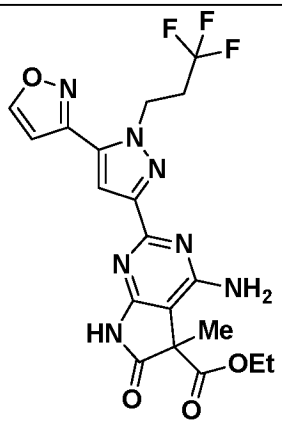
I-615



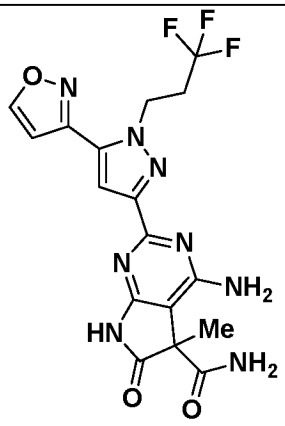
I-616



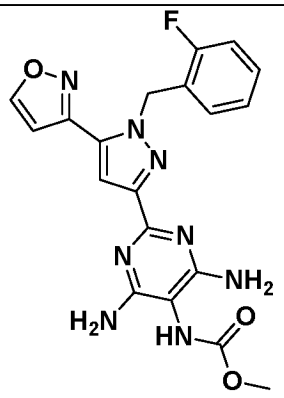
I-617



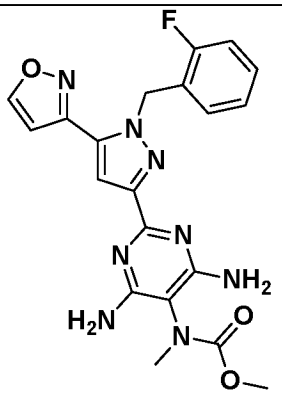
I-618



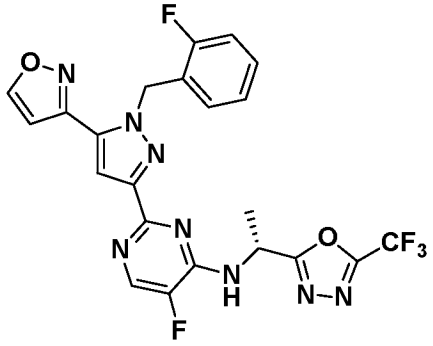
I-619



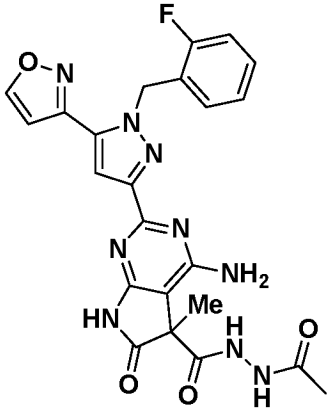
I-620



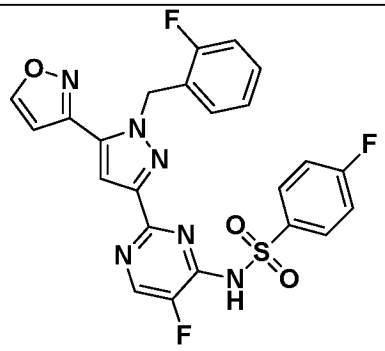
I-621



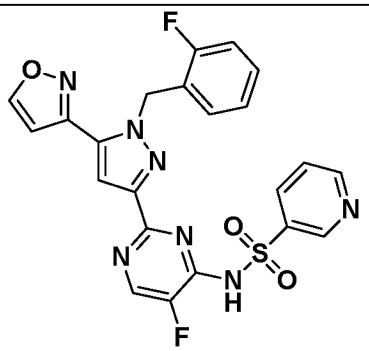
I-622



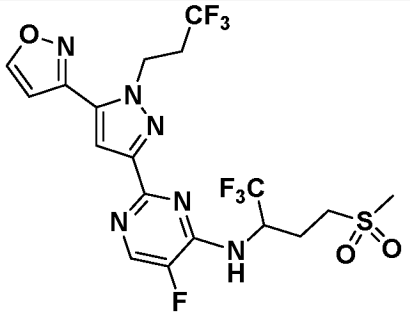
I-623



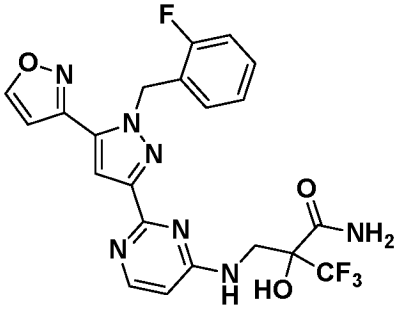
I-624



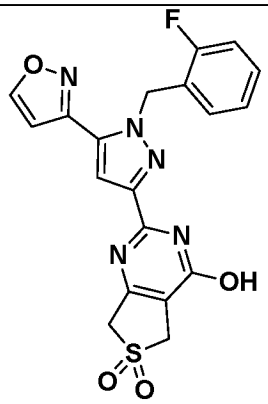
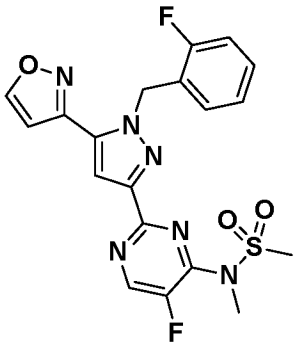
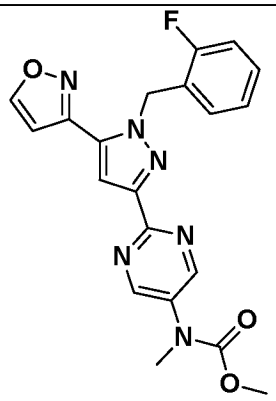
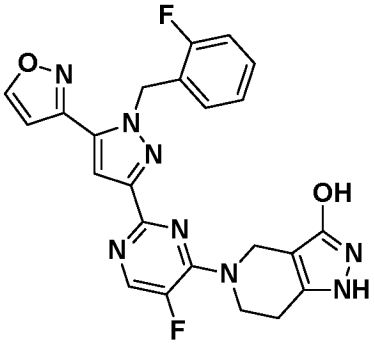
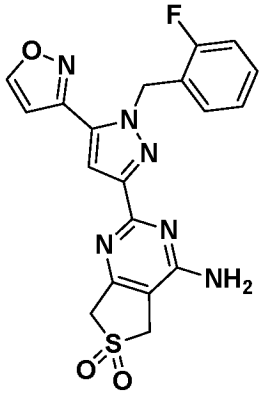
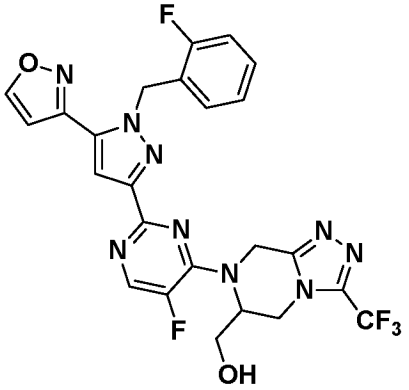
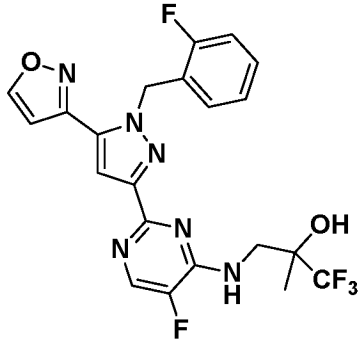
I-625



I-626



I-627

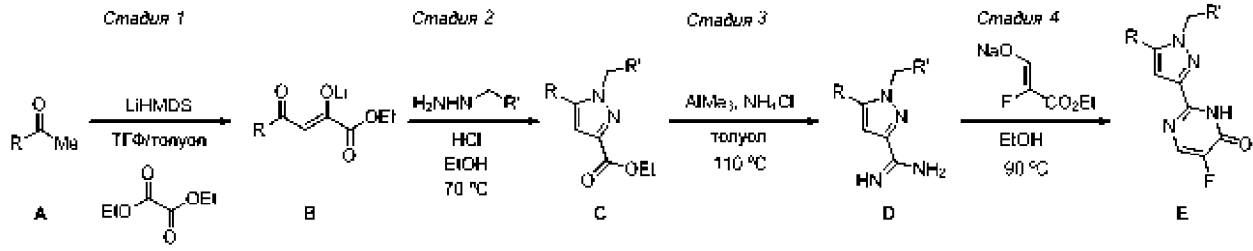
 **I-628**	 **I-629**
 **I-630**	 **I-631**
 **I-632**	 **I-633**
 **I-634**	

Способы получения соединений

[00137] Соединения Формул I-XI могут быть получены в соответствии со схемами и примерами, изображенными и описанными ниже. Если не указано иное, исходные материалы и различные промежуточные соединения могут быть приобретены из коммерческих источников, получены из имеющихся в продаже соединений или получены при помощи общеизвестных способов синтеза. Другой аспект настоящего изобретения представляет собой способ получения соединений Формулы I, описанных в настоящем документе.

Ниже описаны общие методики синтеза соединений по настоящему изобретению. Схемы синтеза представлены в качестве примеров и никоим образом не ограничивают объем изобретения.

Общий способ A



Стадия 1:

Получение дион-енолята: К раствору кетона **A** в ТГФ, охлажденному до –78 °C, через шприц по каплям добавляли LiHMDS (например, 0,9 экв., 1,0 М в толуоле). Реакционную смесь оставили нагреваться до 0 °C, затем добавили диэтилоксалат (1,2 экв.). Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре до завершения реакции (например, определенного при помощи анализа ТСХ или ЖХ/МС). После завершения реакции (как правило, реакция протекает за 45 минут) полученный дион-енолят **B** использовали в этом виде на стадии 2, т.е. на стадии циклизации, без дополнительной очистки.

Стадия 2:

Получение пиразола: Дион-енолят **B** разбавили этанолом, а затем добавили HCl (например, 3 экв., 1,25 М раствор в этаноле) и арилгидразин-гидрат (например, 1,15 экв.). Реакционную смесь нагревали до 70 °C и перемешивали при этой температуре до завершения циклизации (например, определенного при помощи анализа ЖХ/МС, обычно 30 минут). После завершения реакции реакционную смесь осторожно обработали твердым бикарбонатом натрия (например, 4 экв.) и разбавили дихлорметаном и водой. Слои разделили, а водный слой дополнительно разбавили водой, а затем экстрагировали дихлорметаном (3x). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали под вакуумом. Затем

очистили полученный пиразол **C** хроматографией на SiO_2, используя подходящий градиент EtOAc в гексанах.

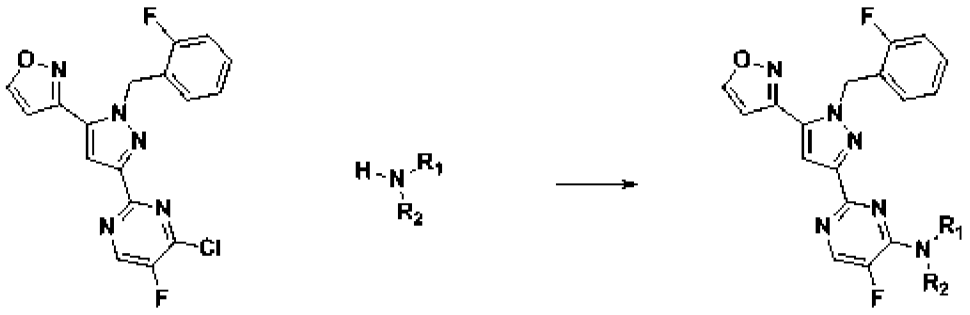
Стадия 3:

Получение амидина: К суспензии NH_4Cl (например, 5 экв.) в толуоле, охлажденной до 0 °C, через шприц по каплям добавили $AlMe_3$ (например, 5 экв., 2,0 М раствор в толуоле). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре до прекращения выделения пузырьков. К реакционной смеси 1 частью добавили пиразол **C**, нагрели до 110 °C и перемешивали при этой температуре до завершения реакции (например, определенного при помощи анализа ТСХ или ЖХ/МС). После завершения реакции реакционную смесь охладили, обработали избытком метанола и энергично перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Густую суспензию отфильтровали, а полученный твердый осадок на фильтре промыли метанолом. Фильтрат концентрировали под вакуумом, а полученное твердое вещество повторно суспендировали в смеси растворителей этилацетат : изопропиловый спирт = 5:1. Затем реакционную смесь обработали насыщенным раствором карбоната натрия и перемешивали в течение 10 минут, затем разделили слои. Водный слой экстрагировали смесью растворителей этилацетат : изопропиловый спирт = 5:1 (3x), а объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором. Затем органические слои высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и удалили растворитель под вакуумом. Полученный амидин **D** использовали в этом виде на следующих стадиях без дополнительной очистки.

Стадия 4:

Получение пиримидона: Амидин **D** суспендировали в этаноле и энергично перемешивали при 23 °C до полного растворения. Затем реакционную смесь обработали 3-этокси-2-фтор-3-оксопроп-1-ен-1-олатом натрия (например, 3 экв.) и присоединили к колбе обратный холодильник. Реакционную смесь поместили на предварительно нагретую масляную баню при температуре 90 °C и перемешивали до полного расходования исходного материала, наблюдаемого по ЖХ/МС (время реакции обычно составляло 1 час). Содержимое охладили до 23 °C и подкислили реакционную смесь при помощи HCl (например, 3 экв., 1,25 М раствор в EtOH). Смесь перемешивали в течение 30 минут и удалили большую часть растворителя под вакуумом. Содержимое повторно суспендировали в смеси эфира и воды (1:1) и перемешивали полученную суспензию в течение 20 минут. Суспензию отфильтровали под вакуумом, а твердый остаток на фильтре промыли дополнительным количеством воды и эфира и высушили под высоким вакуумом в течение ночи. Полученный пиримидон **E** использовали в этом виде на следующих стадиях без дополнительной очистки.

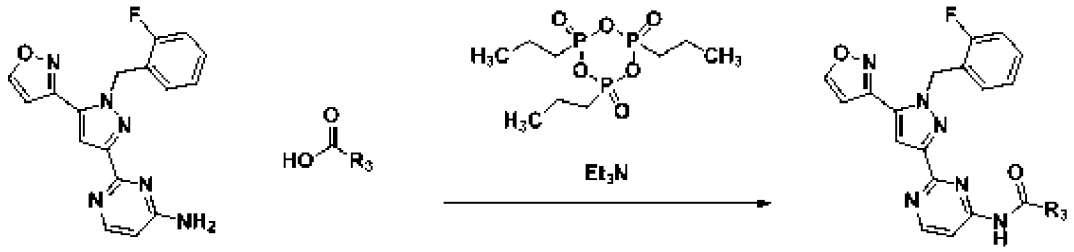
Общий способ B



Промежуточное соединение 1

[00138] Раствор аминонуклеофила (3 экв.), триэтиламина (10 экв.) и **Промежуточного соединения 1** (1 экв.) перемешивали в смеси диоксана и воды (соотношение 2:1) при 90 °C до полного расходования исходного материала, наблюдаемого по ЖХ/МС. Раствор разбавили 1 н. водным раствором хлористоводородной кислоты и дихлорметаном. Затем слои разделили и экстрагировали водный слой дихлорметаном. Органические слои объединили, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель под вакуумом. В результате очистки получили желаемый продукт.

Общий способ C



Промежуточное соединение 2

Смесь **Промежуточного соединения 2** (это промежуточное соединение описано в опубликованной ранее заявке на патент WO2012/3405 A1; 1 эквивалент) и карбоновой кислоты (1,1 эквивалент) в *N,N*-диметилформамиде обработали триэтиламином (4 эквивалента), затем 50% раствором пропилфосфонового ангидрида в этилацетате (T3P, 1,4 эквивалента). Реакционную смесь нагревали до 80 °C в течение 24 ч, после чего реакционную смесь разбавили водой и 1 н. раствором хлористоводородной кислоты. Содержимое экстрагировали дихлорметаном, затем этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали под вакуумом. В результате очистки получили желаемый продукт.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению.

[00139] Выражение «фармацевтически приемлемая соль», используемое в настоящем документе, относится к фармацевтически приемлемым органическим или

неорганическим солям соединения Формулы I или Формулы I'. Фармацевтически приемлемые соли соединения Формулы I или Формулы I' применяют в медицине. Однако соли, которые не являются фармацевтически приемлемыми, могут быть пригодны при получении соединения Формулы I или Формулы I' или их фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтически приемлемая соль может иметь включение другой молекулы, такой как ион ацетата, ион сукцината или другой противоион. Противоион может быть любым органическим или неорганическим фрагментом, который стабилизирует заряд исходного соединения. Кроме того, фармацевтически приемлемая соль может иметь в своей структуре более одного заряженного атома. В тех случаях, в которых в состав фармацевтически приемлемой соли входит несколько заряженных атомов, могут существовать несколько противоионов. Следовательно, фармацевтически приемлемая соль может иметь один или более заряженных атомов и/или один или более противоионов.

[00140] Фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем документе, включают соли, полученные из указанных соединений и неорганических кислот, органических кислот или оснований. В некоторых вариантах реализации соли могут быть получены in situ во время окончательного выделения и очистки соединений. В других вариантах реализации соли могут быть получены из свободной формы соединения на отдельной стадии синтеза.

[00141] Если соединение Формулы I или Формулы I' является кислотным или содержит достаточно кислотный биоизостер, то подходящие «фармацевтически приемлемые соли» относятся к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, включая неорганические основания и органические основания. Соли, полученные из неорганических оснований, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди, трехвалентного железа, двухвалентного железа, лития, магния, трехвалентного марганца, двухвалентного марганца, калия, натрия, цинка и т.п. Конкретные варианты реализации изобретения включают соли аммония, кальция, магния, калия и натрия. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N^1-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и т.п.

[00142] Если соединение Формулы I или Формулы I' является основным или содержит достаточно основной биоизостер, соли могут быть получены из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические и органические кислоты. Такие кислоты включают уксусную, бензолсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, лимонную, этансульфоноую, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, бромистоводородную, хлористоводородную, изэтионовую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую, слизевую, азотную, памовую, пантотеновую, фосфорную, янтарную, серную, винную, п-толуолсульфоновую кислоту и т.п. Конкретные варианты реализации включают лимонную, бромистоводородную, хлористоводородную, малеиновую, фосфорную, серную и винную кислоты. Другие примеры солей включают, но не ограничиваются ими, сульфатные, цитратные, ацетатные, оксалатные, хлоридные, бромидные, йодидные, нитратные, бисульфатные, фосфатные, гидрофосфатные, изоникотинатные, лактатные, салицилатные, гидроцитратные, тартратные, олеатные, таннатные, пантотенатные, битартратные, аскорбатные, сукцинатные, малеатные, гентизинатные, фумаратные, глюконатные, глюкуронатные, сахаратные, формиатные, бензоатные, глутаматные, метансульфонатные, этансульфонатные, бензолсульфонатные, п-толуолсульфонатные и памоатные (т.е. 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоатные)) соли.

[00143] Получение фармацевтически приемлемых солей, описанных выше, и других типичных фармацевтически приемлемых солей более подробно описано в публикации Berg et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977:66:1-19, включенной в настоящий документ посредством ссылки в полном объема.

[00144] Помимо соединений, описанных в данном документе, их фармацевтически приемлемые соли также могут быть использованы в композициях для лечения или предупреждения расстройств, указанных в настоящем документе.

Фармацевтические композиции и способы введения.

[00145] Соединения, описанные в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемые соли могут быть составлены в фармацевтические композиции или «препараты».

[00146] Типичный препарат получают смешиванием соединения Формулы I или Формулы I' или его фармацевтически приемлемой соли с носителем, разбавителем или вспомогательным веществом. Подходящие носители, разбавители и вспомогательные вещества хорошо известны специалистам в данной области техники и включают такие материалы, как углеводы, воски, растворимые в воде и/или набухающие в воде полимеры, гидрофильные или гидрофобные материалы, желатин, масла, растворители, воду и т.п.

Конкретный используемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество зависит от способа введения и цели, с которой получают препарат соединения Формулы I и Формулы I'. Растворители обычно выбирают из растворителей, признанных специалистами в данной области как безопасные (GRAS-считаются безопасными) для введения млекопитающему. В общем, безопасные растворители представляют собой нетоксичные водные растворители, такие как вода и другие нетоксичные растворители, которые растворимы в воде или смешиваются с ней. Подходящие водные растворители включают воду, этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (например, ПЭГ 400, ПЭГ 300) и т.д., и их смеси. Препараты могут также содержать другие типы вспомогательных веществ, например, один или более буферов, стабилизирующих агентов, антиадгезивов, поверхностно-активных веществ, смачивающих агентов, смазывающих агентов, эмульгаторов, связующих веществ, суспендирующих агентов, разрыхлителей, наполнителей, сорбентов, покрытий (например, энтеросолюбильных или с медленным высвобождением), консервантов, антиоксидантов, кроющих агентов, глидантов, технологических добавок, красящих веществ, подсластителей, отдушек, ароматизаторов и других известных добавок для обеспечения приятного внешнего вида лекарства (т.е. соединения Формулы I и Формулы I' или его фармацевтической композиции) или облегчения производства фармацевтического продукта (т.е. лекарственного препарата).

[00147] Препараты могут быть получены посредством обычных процедур растворения и смешивания. Например, нерасфасованное лекарственное вещество (т.е., соединение Формулы I и Формулы I', его фармацевтически приемлемую соль или стабилизированную форму соединения, например, в виде комплекса с производным циклодекстрина или другим известным комплексообразующим агентом) растворяют в подходящем растворителе в присутствии одного или более вспомогательных веществ, описанных выше. Соединение, имеющее требуемую степень чистоты, необязательно смешивают с фармацевтически приемлемыми разбавителями, носителями, вспомогательными веществами или стабилизаторами в форме лиофилизированного препарата, измельченного порошка или водного раствора. Препарат может быть получен посредством смешивания при температуре окружающей среды, при подходящем pH и желаемой степени чистоты с физиологически приемлемыми носителями. pH препарата зависит, главным образом, от конкретного применения и концентрации соединения, но может варьироваться от около 3 до около 8. Если агент, описанный в настоящем документе, представляет собой дисперсию аморфного вещества, полученную посредством смешивания с растворителем, то добавки могут быть добавлены непосредственно в раствор для распылительной сушки при получении смеси, например, добавку растворяют или

суспендируют в растворе с получением суспензии, которая затем может быть высушена распылением. Альтернативно, добавки могут быть добавлены после процесса распылительной сушки для облегчения формования готовой лекарственной формы.

[00148] Соединение Формулы I и Формулы I' или его фармацевтически приемлемую соль, как правило, составляют в виде фармацевтических лекарственных форм для обеспечения простоты контролирования дозы лекарства и соблюдения пациентом предписанного режима. Фармацевтические композиции соединений Формулы I и Формулы I' или их фармацевтически приемлемых солей могут быть получены для разных способов и типов введения. Для одного соединения могут существовать различные лекарственные формы, поскольку для различных медицинских показаний могут быть необходимы различные способы введения.

[00149] Количество активного ингредиента, которое может быть смешано с материалом носителя для получения единичной лекарственной формы, варьируется в зависимости от субъекта, проходящего лечение, и конкретного способа введения. Например, композиция с высвобождением по времени, предназначенная для перорального введения человеку, может содержать приблизительно от 1 до 1000 мг активного вещества, смешанного с подходящим и удобным количеством материала-носителя, которое может варьироваться от около 5 до около 95% от общей массы композиции, (масс.: масс.). Фармацевтическая композиция может быть получена для обеспечения легко измеримых доз для введения. Например, водный раствор, предназначенный для внутривенной инфузии, может содержать от около 3 до 500 мкг активного ингредиента на миллилитр раствора для обеспечения возможности получения постоянного объема инфузии со скоростью около 30 мл/час. В качестве общей нормы, начальное фармацевтически эффективное количество вводимого ингибитора находится в диапазоне около 0,01-100 мг/кг на дозу, а именно от около 0,1 до 20 мг/кг массы тела пациента в сутки, при этом обычный начальный диапазон используемого соединения составляет от 0,3 до 15 мг/кг/сутки.

[00150] Термин «терапевтически эффективное количество», используемый в настоящем документе, означает такое количество активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или медицинский ответ в ткани, системе, животном или человеке, ожидаемый исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиницистом. Терапевтически или фармацевтически эффективное количество соединения, подлежащего введению, зависит от указанных обстоятельств, и представляет собой минимальное количество, необходимое для облегчения, исцеления или лечения заболевания или расстройства, или одного или более его симптомов.

[00151] Фармацевтические композиции соединений Формулы I и Формулы I' составляют, дозируют и вводят таким образом, т.е. в таких количествах, концентрациях, схемах, курсах, носителях и способах введения, которые согласуются с надлежащей медицинской практикой. Факторы, подлежащие рассмотрению в данном контексте, включают конкретное расстройство, подлежащее лечению, конкретное млекопитающее, подлежащее лечению, клиническое состояние конкретного пациента, причину расстройства, место доставки агента, способ введения, схему введения и другие факторы, известные практикующим врачам, например, возраст, массу и реакцию конкретного пациента.

[00152] Термин «профилактически эффективное количество» относится к количеству, эффективному для предотвращения или существенного уменьшения возможности возникновения заболевания или расстройства, или снижения тяжести заболевания или расстройства до его приобретения, или снижения тяжести одного или более его симптомов до развития симптомов. Грубо говоря, профилактические меры делят на *первичную* профилактику (для предупреждения развития заболевания) и *вторичную* профилактику (посредством которой пациента с уже развившимся заболеванием защищают от усугубления этого процесса).

[00153] Приемлемые разбавители, носители, вспомогательные вещества и стабилизаторы представляют собой те, которые являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозах и концентрациях, и включают буферы, такие как фосфат, цитрат и другие органические кислоты; антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты (такие как октадецилдиметилбензиламмония хлорид; гексаметония хлорид; бензалкония хлорид; бензетония хлорид; фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил или пропилпарабен; катехин; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол; и м-крезол); белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; комплексообразующие агенты, такие как ЭДТК; сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы металлов (например, комплексы Zn-белка); и/или неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN™, PLURONICS™ или полиэтиленгликоль (ПЭГ). Активные фармацевтические ингредиенты могут быть также заключены в микрокапсулы, полученные, например, способами коацервации или путем межфазной полимеризации, например, гидроксиметилцеллюлозные или желатиновые микрокапсулы и

поли(метилметакрилатные) микрокапсулы, соответственно; в коллоидные системы доставки лекарственных средств (например, липосомы, альбуминовые микросферы, микроэмульсии, наночастицы и нанокапсулы) или в макроэмульсии. Такие способы описаны в книге Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21 изд., University of the Sciences in Philadelphia, ред., 2005 (здесь и далее «Remington»).

[00154] «Системы с контролируемой доставкой лекарств» доставляют лекарство в организм точно контролируемым образом в соответствии с лекарством и патологическими состояниями, подлежащими лечению. Основная цель заключается в достижении терапевтической концентрации препарата в месте действия в течение желаемого периода времени. Термин «контролируемое высвобождение» часто используют для обозначения различных способов, модифицирующих высвобождение лекарственного средства из лекарственной формы. Этот термин включает препараты, обозначенные как «с пролонгированным высвобождением», «отсроченным высвобождением», «модифицированным высвобождением» или «с устойчивым высвобождением». В общем, можно обеспечить контролируемое высвобождение агентов, описанных в настоящем документе, за счет использования широкого спектра полимерных носителей и систем с контролируемым высвобождением, включая разрушаемые и не разрушаемые матрицы, осмотические регулирующие устройства, различные резервуарные устройства, энтеросолюбильные покрытия и систем доставки в форме отдельных частиц.

[00155] «Препараты с устойчивым высвобождением» являются наиболее распространенными формами контролируемого высвобождения. Подходящие примеры препаратов с устойчивым высвобождением включают полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащих соединение, которые матрицы представлены в виде формованных изделий, например, пленок или микрокапсул. Примеры матриц с устойчивым высвобождением включают сложные полиэфиры, гидрогели (например, поли(2-гидроксиэтилметакрилат) или поли(виниловый спирт)), полилактиды (патент США № 3773919), сополимеры L-глутаминовой кислоты и гамма-этил-L-глутамата, не разлагаемый этиленвинилацетат, разлагаемые сополимеры молочной кислоты-гликолевой кислоты и поли-D-(-)-3-гидроксимасляную кислоту.

[00156] Также могут быть получены «препараты немедленного высвобождения». Цель таких препаратов заключается в максимально быстрой доставке лекарства в кровоток и место действия. Например, для быстрого растворения большинство таблеток разрабатывают так, чтобы они подвергались быстрому разрушению на гранулы с последующей дезагрегацией на мелкие частицы. Это обеспечивает большую площадь поверхности контакта с растворяющей средой, увеличивая скорость растворения.

[00157] Агенты, описанные в настоящем документе, могут быть включены в устройство с контролируемым высвобождением из разрушаемой или не разрушаемой полимерной матрицы. Под разрушаемой матрицей подразумевают разрушаемую водой или набухающую в воде или растворимую в воде матрицу в том смысле, что она либо разрушается, либо набухает, либо растворяется в чистой воде, или для ее разрушения или растворения необходимо наличие кислоты или основания для достаточной ионизации полимерной матрицы. При приведении в контакт с используемой водной средой разрушаемая полимерная матрица впитывает воду и образует набухший в воде гель или матрицу, которая захватывает агент, описанный в настоящем документе. Набухшая в воде матрица постепенно разрушается, набухает, распадается или растворяется в используемой среде, тем самым контролируя высвобождение соединения, описанного в настоящем документе, в используемую среду. Один из компонентов такой набухшей в воде матрицы представляет собой набухающий в воде, разрушающийся или растворимый полимер, который может быть описан как осмотический полимер, гидрогель или набухающий в воде полимер. Такие полимеры могут быть линейными, разветвленными или поперечно-сшитыми. Полимеры могут быть гомополимерами или сополимерами. В некоторых вариантах реализации они могут быть синтетическими полимерами, полученными из винильных, акрилатных, метакрилатных, уретановых, сложноэфирных и оксидных мономеров. В других вариантах реализации они могут быть производными природных полимеров, таких как полисахариды (например, хитин, хитозан, декстран и пуллулан; агаровая камедь, гуммиарабик, камедь карайи, камедь бобов рожкового дерева, камедь трагаканта, каррагенаны, камедь гатти, гуаровая камедь, ксантановая камедь и склероглюкан), крахмалы (например, декстрин и мальтодекстрин), гидрофильные коллоиды (например, пектин), фосфатиды (например, лецитин), альгинаты (например, альгинат аммония, натрия, калия или кальция, альгинат пропиленгликоля), желатин, коллаген, и производными целлюлозы. Производные целлюлозы представляют собой целлюлозные полимеры, модифицированные посредством реакции по меньшей мере одной чисти гидроксильных групп в сахаридных повторяющихся звеньях с соединением, с образованием сложноэфирного или простого эфирного заместителя. Например, целлюлозное производное этилцеллюлоза имеет связанный простой эфирной связью этиловый заместитель, присоединенный к сахаридному повторяющемуся звену, а целлюлозное производное ацетат целлюлозы имеет ацетатный заместитель, связанный сложноэфирной связью. В некоторых вариантах реализации целлюлозные производные для разрушаемой матрицы, которая содержит водорастворимые и разрушаемые водой целлюлозные производные, могут включать, например, этилцеллюлозу (ЭЦ),

метилэтилцеллюлозу (МЭЦ), карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ), КМЭЦ, гидроксиэтилцеллюлозу (ГЭЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), ацетат целлюлозы (АЦ), пропионат целлюлозы (ПЦ), бутират целлюлозы (БЦ), ацетат-бутират целлюлозы (АБЦ), АПЦ, АТЦ, гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), ГПМЦП, АСГПМЦ, ацетат-тримеллитат гидроксипропилметилцеллюлозы (АТГПМЦ) и этилгидроксиэтилцеллюлозу (ЭГЭЦ). В некоторых вариантах реализации производные целлюлозы содержат различные марки ГПМЦ низкой вязкости (ММ менее или ровно 50000 дальтон, например, Dow серии Meth°Cel™ E5, E15LV, E50LV и K100LY) и высокой вязкости (ММ более 50000 дальтон, например, E4MCR, E10MCR, K4M, K15M и K100M и серии Meth°Cel™ K). Другие имеющиеся в продаже типы ГПМЦ включают серии Metolose 90SH Shin Etsu.

[00158] Другие материалы, подходящие в качестве разрушаемого материала матрицы, включают, но не ограничиваются ими, пуллулан, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, поливинилацетат, сложные эфиры глицерина и жирных кислот, полиакриламиды, полиакриловую кислоту, сополимеры этакриловой кислоты или метакриловой кислоты (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Пискатавей, штат Нью-Джерси) и другие производные актиловой кислоты, такие как гомополимеры и сополимеры бутилметакрилата, метилметакрилата, этилметакрилата, этилакрилата, (2-диметиламиноэтил)метакрилата и хлорида (триметиламиноэтил)метакрилата.

[00159] Альтернативно, агенты по настоящему изобретению могут быть введены или включены в устройство с не разрушаемой матрицей. В таких устройствах агент, описанный в настоящем документе, распределен в инертной матрице. Агент высвобождается посредством диффузии через инертную матрицу. Примеры материалов, подходящих для инертной матрицы, включают нерастворимые пластики (например, сополимеры метилакрилата-метилметакрилата, поливинилхлорид, полиэтилен), гидрофильные полимеры (например, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, сшитый поливинилпирролидон (также известный как кросповидон)) и жирные соединения (например, карнаубский воск, микрокристаллический воск и триглицериды). Такие устройства дополнительно описаны в книге Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20 издание (2000).

[00160] Как было отмечено выше, агенты, описанные в настоящем документе, также могут быть включены в осмотическое регулирующее устройство. Такие устройства, как правило, содержат сердцевину, содержащую один или более агентов, описанных в настоящем документе, и водопроницаемое, нерастворимое и не разрушающееся покрытие, окружающее сердцевину, которое регулирует приток воды из используемой водной среды в сердцевину, вызывая высвобождение лекарства посредством вытеснения некоторой части

или всего содержимого сердцевины в используемую среду. В некоторых вариантах реализации покрытие является полимерным, водопроницаемым и имеет по меньшей мере одну входную прорезь. Сердцевина осмотического устройства необязательно содержит осмотический агент, который впитывает воду из окружающей среды через полупроницаемую мембрану. Осмотический агент, который содержится в сердцевине указанного устройства, может быть набухающим в воде гидрофильным полимером или может быть осмогеном, который известен также как осмотический агент. Внутри устройства создается давление, которое выталкивает агент(-ы) из устройства через отверстие (имеющее размер, предназначенный для минимизации диффузии растворенного вещества и предотвращения накопления гидростатического напора). Неограничивающие примеры осмотических регулирующих устройств описаны в заявке на патент США с серийным номером 09/495061.

[00161] Количество набухающих в воде гидрофильных полимеров, присутствующих в сердцевине, может составлять от около 5 до около 80 масс. % (включая, например, от 10 до 50 масс.%). Неограничивающие примеры материалов для сердцевины включают гидрофильные виниловые и акриловые полимеры, полисахариды, такие как альгинат кальция, полиэтиленоксид (ПЭО), полиэтиленгликоль (ПЭГ), полипропиленгликоль (ППГ), поли(2-гидроксиэтилметакрилат), поли(акриловую)кислоту, поли(метакриловую)кислоту, поливинилпирролидон (ПВП) и поперечно-сшитый ПВП, поливиниловый спирт (ПВС), ПВА/ПВП и сополимеры ПВА/ПВП с гидрофобными мономерами, такими как метилметакрилат, винилацетат и т.п., гидрофильные полиуретаны, содержащие крупные ПЭО блоки, кроскармеллозу натрия, каррагенан, гидроксиэтилцеллюлозу (ГЭЦ), гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) и карбоксиэтилцеллюлозу (КЭЦ), альгинат натрия, поликарбофил, желатин, ксантановую камедь и крахмалгликолят натрия. Другие материалы включают гидрогели, содержащие взаимопроникающие сети полимеров, которые могут быть образованы путем присоединения или поликонденсации, компоненты которых могут содержать гидрофильные и гидрофобные мономеры, такие как упомянутые выше. Набухающие в воде гидрофильные полимеры включают, но не ограничиваются ими ПЭО, ПЭГ, ПВП, кроскармеллозу натрия, ГПМЦ, крахмалгликолят натрия, полиакриловую кислоту и их поперечно-сшитые варианты или смеси.

[00162] Сердцевина может также содержать осмоген (или осмотический агент). Количество осмогена, присутствующего в сердцевине, может составлять от около 2 до около 70 масс. % (включая, например, от 10 до 50 масс.%). Типичные классы

подходящих осмогенов представляют собой водорастворимые органические кислоты, соли и сахара, которые могут впитывать воду, создавая посредством этого градиент осмотического давления через барьер окружающего покрытия. Типичные подходящие осмогены включают, но не ограничиваются ими, сульфат магния, хлорид магния, хлорид кальция, хлорид натрия, хлорид лития, сульфат калия, карбонат натрия, сульфат натрия, сульфат лития, хлорид калия, сульфат натрия, маннит, ксилит, мочевину, сорбит, инозит, раффинозу, сахарозу, глюкозу, фруктозу, лактозу, лимонную кислоту, янтарную кислоту, винную кислоту и их смеси. В некоторых вариантах реализации осмоген представляет собой глюкозу, лактозу, сахарозу, маннит, ксилит, хлорид натрия, включая их комбинации.

[00163] Скорость доставки лекарства регулируется такими факторами как проницаемость и толщина покрытия, осмотическое давление в слое, содержащем лекарство, степень гидрофильности слоя гидрогеля и площадь поверхности устройства. Специалистам в данной области техники понятно, что увеличение толщины покрытия приводит к снижению скорости высвобождения, тогда как следующие факторы приводят к увеличению скорости высвобождения: повышение проницаемости покрытия; увеличение гидрофильности слоя гидрогеля; увеличение осмотического давления слоя, содержащего лекарство; или увеличение площади поверхности устройства.

[00164] В некоторых вариантах реализации желателен унос частиц агентов, описанных в настоящем документе, вместе с вытесняемой жидкостью при эксплуатации такого осмотического устройства. Чтобы частицы могли быть легко унесены, лекарственную форму агента диспергируют в жидкости до обеспечения возможности осаждения частиц в сердцевине таблетки. Одним из способов достижения этого является добавление разрыхлителя, который служит для разрушения спрессованной сердцевины на компоненты в виде частиц. Неограничивающие примеры стандартных разрыхлителей включают такие материалы как крахмалгликолят натрия (например, Explotab™ CLV), микрокристаллическая целлюлозу (например, Avicel™), микрокристаллическая силикатированная целлюлоза (например, ProSoIv™) и кроскармеллоза натрия (например, Ac-ди-Sol™), а также другие разрыхлители, известные специалистам в данной области техники. В зависимости от конкретного препарата некоторые разрыхлители работают лучше, чем другие. Некоторые разрыхлители, как правило, образуют гели по мере их набухания в воде, что препятствует доставке лекарства из устройства. Не гелеобразующие, не набухающие разрыхлители обеспечивают более быстрое диспергирование частиц лекарства в сердцевине по мере проникновения в сердцевину воды. В некоторых вариантах реализации не гелеобразующие, не набухающие разрыхлители представляют смолы, например, ионообменные смолы. В одном из вариантов реализации указанная смола

представляет собой Amberlite™ IRP 88 (производства Rohm and Haas, Филадельфия, штат Пенсильвания). В случае его использования, содержание разрыхлителя составляет около 1-25 от агента сердцевины.

[00165] Другим примером осмотического устройства является осмотическая капсула. Оболочка капсулы или часть оболочки капсулы может быть полупроницаемой. Капсула может быть наполнена либо порошком, либо жидкостью, состоящей из агента, описанного в настоящем документе, вспомогательных веществ, которые впитывают воду с обеспечением осмотического потенциала, и/или набухающего в воде полимера, или необязательно солюбилизирующих вспомогательных веществ. Сердцевина капсулы также может быть изготовлена так, что она имеет двухслойный или многослойный агент, аналогичный двухслойным, трехслойным или концентрическим формам, описанным выше.

[00166] Другой класс осмотического устройства, подходящего для применения в настоящем изобретении, включает набухающие таблетки с покрытием, например, описанные в EP378404. Набухающие таблетки с покрытием содержат сердцевину таблетки, содержащую агент, описанный в настоящем документе, и набухающий материал, предпочтительно гидрофильный полимер, которая покрыта мембраной, содержащей отверстия или поры, через которые, при использовании водной среды, гидрофильный полимер может выталкивать и выносить указанный агент. Альтернативно, мембрана может содержать полимерные или низкомолекулярные водорастворимые порообразователи. Порообразователи растворяются в используемой водной среде с образованием пор, через которые может выталкиваться гидрофильный полимер и указанный агент. Примеры порообразователей представляют собой водорастворимые полимеры, такие как ГПМЦ, ПЭГ и низкомолекулярные соединения, такие как глицерин, сахароза, глюкоза и хлорид натрия. Кроме того, поры могут быть образованы в покрытии путем высверливания отверстий в покрытии с помощью лазера или других механических средств. В этом классе осмотических устройств материал мембраны может содержать любой пленкообразующий полимер, включая полимеры, которые являются водопроницаемыми или непроницаемыми, при условии, что мембрана, нанесенная на сердцевину таблетки, является пористой или содержит водорастворимые порообразователи, или имеет макроскопическую отверстие для проникновения воды и высвобождения лекарства. Варианты реализации данного класса устройств с устойчивым высвобождением также могут быть многослойными, как описано, например, в EP378404.

[00167] Если агент, описанный в настоящем документе, представляет собой жидкость или масло, такое как препарат на липидной основе, например, описанный в WO05/011634, то осмотическое устройство с регулируемым высвобождением может

содержать гелевую или желатиновую капсулу с композитной стенкой, содержащую жидкий препарат, при этом стенка содержит барьерный слой, сформированный на внешней поверхности капсулы, расширяемый слой, сформированный на барьерном слое, и полупроницаемый слой, сформированный на расширяемом слое. Входная прорезь соединяет жидкий препарат с используемой водной средой. Такие устройства описаны, например, в US6419952, US6342249, US5324280, US4672850, US4627850, US4203440 и US3995631.

[00168] Как дополнительно указано выше, агенты, описанные в данном документе, могут быть представлены в виде микрочастиц, как правило, имеющих размер в диапазоне от около 10 мкм до около 2 мм (включая, например, от около 100 мкм до 1 мм в диаметре). Такие препараты из множества частиц могут быть упакованы, например, в капсулу, такую как желатиновая капсула или капсула, изготовленная из водорастворимого полимера, такого как АСГПМЦ, ГПМЦ или крахмал; могут быть дозированы в виде суспензии или взвеси в жидкости; или могут быть сформированы в таблетки, капсуловидные таблетки или пилюли посредством прессования или других процессов, известных в данной области техники. Такие препараты из множества частиц могут быть получены любыми известными способами, такими как влажное и сухое гранулирование, экструзия/окатывание, вальцевание, замораживание из расплава или нанесение покрытия на сердцевины путем распыления. Например, в процессах влажного и сухого гранулирования агент, описанный в настоящем документе, и необязательные вспомогательные вещества могут быть гранулированы с образованием множества частиц желаемого размера.

[00169] Указанные агенты могут быть включены в микроэмульсии, которые обычно являются термодинамически устойчивыми, изотропно прозрачными дисперсиями двух несмешивающихся жидкостей, таких как масло и вода, стабилизированными межфазной пленкой из молекул поверхностно-активного вещества (Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Нью-Йорк: Marcel Dekker, 1992, том 9). Для приготополученияявления микроэмульсий необходимо поверхностно-активное вещество (эмульгатор), совместное поверхностно-активное вещество (соэмульгатор), масляная фаза и водная фаза. поверхностно-активное вещество (эмульгатор), со-поверхностно-активное вещество (со-эмульгатор), масляная фаза и водная фаза нужны. Подходящие поверхностно-активные вещества включают любые поверхностно-активные вещества, которые подходят для получения эмульсий, например, эмульгаторы, которые обычно используют при получении кремов. Совместное поверхностно-активное вещество (или «соэмульгатор») обычно выбран из группы производных полиглицерина, производных глицерина и жирных

спиртов. Предпочтительные комбинации эмульгатора/соэмульгатора обычно, хотя не обязательно выбраны из группы, состоящей из: глицерилмоностеарата и полиоксиэтиленстеарата; полиэтиленгликоля и пальмитостеарата этиленгликоля; и каприловых и каприновых триглицеридов, и олеиловых макроголглицеридов. Водная фаза содержит не только воду, но и, как правило, буферы, глюкозу, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли, предпочтительно низкомолекулярные полиэтиленгликоли (например, ПЭГ 300 и ПЭГ 400) и/или глицерин и т.п., тогда как масляная фаза обычно содержит, например, сложные эфиры жирных кислот, модифицированные растительные масла, силиконовые масла, смеси моно-, ди- и триглицеридов, сложных моно- и диэфиров ПЭГ (например, олеиловые макроголглицериды) и т.д.

[00170] Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть включены в фармацевтически приемлемые наночастицы, наносферы и нанокапсульнфе препараты , могут быть включены в фармацевтически приемлемый наночастицы, наносферы, и нанокапсулы препаратах (Delie и Blanco-Prieto, 2005, Molecule 10:65-80). Нанокапсулы могут, как правило, удерживать соединения стабильным и воспроизводимым образом. Во избежание побочных эффектов из-за избыточного содержания полимера внутри клетки могут быть разработаны ультратонкие частицы (размером около 0,1 мкм) из полимеров, способных разлагаться in vivo (например, биоразлагаемые полиалкилцианоакрилатные наночастицы). Такие частицы описаны в предшествующем уровне техники.

[00171] Имплантируемые устройства, покрытые соединением по настоящему изобретению, представляют собой еще один вариант реализации настоящего изобретения. Соединения также могут быть нанесены на имплантируемые медицинские устройства, такие как гранулы, или могут быть составлены в препарат с полимерной или другой молекулой с получением «лекарственного депо», обеспечивая таким образом возможность высвобождения лекарства в течение более продолжительного периода времени, чем при введении водного раствора лекарства. Подходящие покрытия и общие способы получения имплантируемых устройств с покрытием описаны в патентах США № 6099562; 5886026; и 5304121. Покрытия обычно представляют собой биосовместимые полимерные материалы, такие как полимер гидрогеля, полиметилдисилоксан, поликапролактон, полиэтиленгликоль, полимолочная кислота, этиленвинилацетат и их смеси. Покрытия могут быть необязательно дополнительно покрыты подходящим верхним слоем фторсиликона, полисахаридов, полиэтиленгликоля, фосфолипидов или их комбинаций для обеспечения характеристик регулируемого высвобождения композиции.

[00172] Указанные препараты включают препараты, подходящие для введения способами, описанными в настоящем документе. Препараты могут быть удобно представлены в единичной лекарственной форме и могут быть получены любым из способов, хорошо известных в области фармации. В общем, технологии и способы получения препаратов представлены в публикации Remington. Указанные способы включают стадия приведения в контакт активного ингредиента с носителем, который состоит из одного или более вспомогательных ингредиентов. В целом, препараты получают посредством однородного и тщательного приведения в контакт активного ингредиента с жидкими носителями или тонко измельченными твердыми носителями, или с обоими ивариантами, с последующим формованием продукта, при необходимости.

[00173] Термины «вводить» или «введение» в отношении соединения, композиции или препарата по настоящему изобретению, означает введение соединения в систему животного, нуждающегося в лечении. Если соединение по настоящему изобретению представлено в комбинации с одним или более другими активными агентами, то «введение» и его варианты следует понимать как включающие параллельное и/или последовательное введение указанного соединения и других активных агентов.

[00174] Композиции, описанные в настоящем документе, могут быть введены системно или локально, например: перорально (например, с помощью капсул, порошков, растворов, суспензий, таблеток, сублингвальных таблеток и т.п.), посредством ингаляции (например, аэрозоля, газа, при помощи ингалятора, распылителя или т.п.), в уши (например, с помощью ушных капель), местно (например, с помощью кремов, гелей, линиментов, лосьонов, мазей, паст, трансдермальных пластырей и т.д.), офтальмически (например, с помощью глазных капель, офтальмических гелей, офтальмических мазей), ректально (наприер, с помощью клизм или суппозиториев), назально, буккально, вагинально (например, с помощью спринцевания, внутриматочных устройств, вагинальных суппозиториев, вагинальных колец или таблеток и т.д.), через имплантированный резервуар или т.п., или парентерально, в зависимости от тяжести и типа заболевания, подлежащего лечению. Термин «парентерально», используемый в настоящем документе, включает, но не ограничивается ими, подкожное, внутривенное, внутримышечное, внутрисуставное, внутрисиновиальное, интрастернальное, интратекальное, внутрипеченочное, внутриочаговое и внутрикраниальное введение инъекций или инфузий. Предпочтительно, композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно.

[00175] Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть введены перорально в любой перорально приемлемой лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных соединений, жидкие лекарственные формы также могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизирующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот сорбита, и их смеси. Кроме инертных разбавителей, пероральные композиции могут также содержать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые и ароматизирующие агенты.

[00176] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешано с по меньшей мере одним инертным, фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат и/или) наполнителями или сухими разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и гуммиарабик, c) увлажнителями, такими как глицерин, d) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) замедляющими растворение агентами, такими как парафин, e) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) смачивающими агентами, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и их смесями. Таблетки могут быть без покрытия или могут быть покрыты известными способами, включая микроинкапсуляцию, для маскирования неприятного вкуса или отсрочки разрушения и адсорбции в желудочно-кишечном тракте с обеспечением тем самым устойчивого действия в течение более продолжительного периода. Например, может быть использован материал для временной задержки, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, самостоятельно или вместе с воском. Может быть использован

водорастворимый материал для маскирования вкуса, такой как гидроксипропилметилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза.

[00177] Препараты соединения Формулы I и Формулы I', которые подходят для перорального введения, могут быть получены в виде дискретных единиц, таких как таблетки, пилюли, драже, лепешки, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, например, желатиновые капсулы, сиропы или эликсиры. Препараты соединения, предназначенного для перорального введения, могут быть получены в соответствии с любым способом, известным в данной области для изготовления фармацевтических композиций.

[00178] Прессованные таблетки могут быть получены прессованием в подходящей машине активного ингредиента в свободнотекучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующим веществом, смазывающим веществом, инертным разбавителем, консервантом, поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Формованные таблетки могут быть изготовлены формованием в подходящей машине смеси порошкообразного активного ингредиента, увлажненного инертным жидким разбавителем.

[00179] Препараты для перорального применения могут быть также представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водорастворимым носителем, таким как полиэтиленгликоль, или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

[00180] Активные соединения могут быть также в микроинкапсулированной форме с одним или несколькими вспомогательными веществами, как указано выше.

[00181] При необходимости для перорального применения водных суспензий, активный ингредиент смешивают с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При желании могут быть добавлены некоторые подслащивающие и/или ароматизирующие агенты. Сиропы и эликсиры могут быть приготовлены с подсластителями, например, глицерином, пропиленгликолем, сорбитом или сахарозой. Такие препараты могут также содержать средство, уменьшающее раздражение, консервант, ароматизирующие и красящие агенты, и антиоксидант.

[00182] Стерильные инъекционные формы композиций, описанных в настоящем документе (например, для парентерального введения), могут быть водной или масляной суспензией. Такие суспензии могут быть получены в соответствии со способами,

известными в данной области, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат может также быть стерильным инъекционным раствором или суспензией в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, – вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. С этой целью может быть использовано любое мягкое нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Для получения инъекционных препаратов подходят жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, а также природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных вариантах. Такие масляные растворы или суспензии могут также содержать длинноцепочечные спиртовой разбавитель или диспергатор, такой как карбоксиметилцеллюлоза, или подобные диспергирующие агенты, которые обычно используют при получении композиции фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. В производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм также могут быть использованы другие общепринятые поверхностно-активные вещества, такие как Tween, Span и другие эмульгаторы или усилители биодоступности, с целью получения препаратов для инъекций.

[00183] Масляные суспензии могут быть получены суспендированием соединения Формулы I и Формулы I’ в растительном масле, например арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Могут быть добавлены подсластители, такие как были указаны выше, и ароматизаторы для обеспечения приятного на вкус перорального препарата. Такие композиции могут быть законсервированы путем добавлением антиоксиданта, такого как бутилированный гидроксианизол или альфа-токоферол.

[00184] Водные суспензии соединения Формулы I и Формулы I’ содержат активные вещества в смеси с вспомогательными веществами, подходящими для изготовления водных суспензий. Такие вспомогательные вещества включают суспендирующий агент, такой как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, кроскармеллоза, повидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и гуммиарабик, и диспергирующие или

смачивающие агенты, такие как природный фосфатид (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой (например, стеарат полиоксиэтилена), продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтиленоксицетанол), продукт конденсации этиленоксида с частичным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и ангидрида гексита (например, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана). Водная суспензия может также содержать один или более консервантов, таких как этил- или н-пропил-п-гидроксибензоат, одно или более красящих агентов, один или более ароматизирующих агентов и один или более подслащивающих агентов, таких как сахароза или сахарин.

[00185] Препараты для инъекций могут быть стерилизованы, например, фильтрованием через фильтр, удерживающий бактерии, или внедрением стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед использованием.

[00186] Для продления действия соединения, описанного в настоящем документе, зачастую желательно замедлить абсорбцию соединения из подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. В этом случае скорость абсорбции соединения зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно, замедленная абсорбция парентерально введенной формы соединения достигается путем растворения или суспендирования соединения в масляном носителе. Формы инъецируемого депо получают путем формирования микроинкапсулированных матриц соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения соединения и полимера, а также от природы конкретного используемого полимера, можно регулировать скорость высвобождения соединения. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Препараты инъецируемого депо также получают путем внедрения соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

[00187] Инъекционные растворы или микроэмульсии могут быть введены в кровоток пациента посредством местной болюсной инъекции. Альтернативно, может быть целесообразно вводить раствор или микроэмульсию таким образом, чтобы поддерживать постоянную циркулирующую концентрацию соединения по настоящему изобретению. Для поддержания такой постоянной концентрации может быть использовано устройство для

непрерывной внутривенной доставки. Пример такого устройства представляет собой внутривенный насос Deltec CADD-PLUS™ модели 5400.

[00188] Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут быть получены смешиванием соединений, описанных в настоящем документе с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, пчелиный воск, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториев, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидким при температуре тела и, следовательно, расплавляются в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождают активное соединение. Другие препараты, пригодные для вагинального введения, могут быть представлены в виде пессариев, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев.

[00189] Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, также могут быть введены местно, особенно если цель лечения включает области или органы, легко доступные для местного применения, в том числе заболевания глаз, ушей, кожи или нижней части кишечника. Для каждой из указанных областей или органов легко получают подходящие препараты для местного применения.

[00190] Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения, описанного в настоящем документе, включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, средства для ингаляций или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Офтальмологические препараты, ушные капли и глазные капли также подразумеваются входящими в границы объема настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение относится к применению трансдермальных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество обеспечения регулируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или диспергирования соединения в соответствующей среде. Также могут быть использованы усилители абсорбции для увеличения потока соединения через кожу. Скорость можно регулировать либо посредством обеспечения регулирующей скорость мембраны или посредством диспергирования соединения в полимерной матрице или геле. Местное применение для нижней части кишечника может быть осуществлено в форме ректальных суппозиториев (см. выше) или при помощи подходящего препарата для клизмы. Также могут быть использованы местно-трансдермальные пластыри.

[00191] Для местного применения фармацевтические композиции могут быть составлены в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный

или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного введения соединений по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропиленовые соединения, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, фармацевтические композиции могут быть составлены в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, моностеарат сорбитана, полисорбат 60, цетиловые эфиры воска, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

[00192] Для офтальмологического применения фармацевтические композиции могут быть составлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном солевом растворе с регулированным pH или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном солевом растворе с регулированным pH с консервантом, таким как хлорид бензалкония, или без него. Альтернативно, для офтальмологического применения фармацевтические композиции могут быть составлены в виде мази, например, на основе вазелина. Для лечения глаз или других внешних тканей, например, рта и кожи, препараты могут быть нанесены в виде мази или крема для местного применения, содержащего активный ингредиент(-ы) в количестве, например, от 0,075 до 20% масс./масс. При составлении в виде мази, активные ингредиенты могут быть использованы вместе с основой для мази на масляной, парафиновой или смешивающейся с водой основе.

[00193] Альтернативно, активные ингредиенты могут быть составлены в виде крема с кремовой основой типа «масло в воде». При желании водная фаза кремовой основы может содержать многоатомный спирт, т.е. спирт, имеющий две или более гидроксильные группы, такой как пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, маннит, сорбит, глицерин и полиэтиленгликоль (включая ПЭГ 400), и их смеси. Препараты для местного применения могут желательно содержать соединение, которое усиливает абсорбцию или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные области. Примеры таких усилителей проникновения через кожу включают диметилсульфоксид и родственные аналоги.

[00194] Масляная фаза эмульсий, полученных с применением соединения Формулы I и Формулы I', может быть составлена из известных ингредиентов известным способом. Хотя указанная фаза может содержать только эмульгатор (иначе известный как эмульгирующее вещество), она желательно содержит смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом, или и с жиром, и с маслом. Гидрофильный эмульгатор

может быть включен в состав вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. В некоторых вариантах реализации эмульгатор содержит и масло, и жир. Эмульгатор(-ы) вместе со стабилизатором(-ами) или без них образует так называемый эмульгирующий воск, и этот воск вместе с маслом и жиром образуют так называемую эмульгирующую основу мази, которая образует масляную дисперсную фазу препаратов в форме крема. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, пригодные для использования в препарате соединения Формулы I и Формулы I', включают Tween™-60, Span™-80, цетостеариловый спирт, бензиловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат и лаурилсульфат натрия.

[00195] Фармацевтические композиции могут быть также введены с помощью назального аэрозоля или путем ингаляции. Такие композиции получают в соответствии с методами, хорошо известными в области фармацевтических препаратов, и они могут быть получены в виде растворов в солевом растворе с применением бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других обычных солюбилизирующих или диспергирующих агентов. Композиции, пригодные для внутрилегочного или назального введения, имеют размер частиц, например, в диапазоне от 0,1 до 500 микрон (включая частицы с размером в диапазоне от 0,1 до 500 мкм с приращением в несколько микрон, такие как 0,5, 1, 30, 35 микрон и т.д.), которые вводят путем быстрого вдыхания через носовой проход или путем ингаляции через рот так, чтобы достичь альвеолярных мешочков.

[00196] Фармацевтическая композиция (или препарат) для применения может быть упакована в различных формах в зависимости от способа, используемого для введения лекарственного средства. Как правило, изделие для продажи содержит контейнер, имеющий расположенный в нем фармацевтический препарат в соответствующей форме. Подходящие контейнеры хорошо известны специалистам в данной области техники и включают такие материалы, как бутылки (пластиковые и стеклянные), саше, ампулы, пластиковые пакеты, металлические цилиндры, и т.п. Контейнер может также иметь устройство для контроля первого вскрытия. Кроме того, контейнер имеет этикетку, расположенную на нем, которая описывает содержимое контейнера. Этикетка также может содержать соответствующие предостережения.

[00197] Препараты могут быть упакованы в контейнерах единичных доз или в многодозовых контейнерах, например, в запаянных ампулах и флаконах, и могут храниться в замороженном (лиофилизированном) состоянии, требующем лишь добавления стерильного жидкого носителя, например воды, для инъекции непосредственно перед использованием. Инъекционные растворы и суспензии для незамедлительного введения

получают из стерильных порошков, гранул и таблеток ранее описанного типа. Предпочтительные единичные лекарственные препараты представляют собой препараты, содержащие суточную дозу единичную суточную субдозу, как описано выше в настоящем документе, или соответствующую часть дозы активного ингредиента.

[00198] В другом аспекте соединение Формулы I и Формулы I' или его фармацевтически приемлемая соль могут быть составлены в форме в ветеринарной композиции, содержащей ветеринарный носитель. Ветеринарные носители представляют собой материалы, пригодные с целью введения композиции, и могут быть твердыми, жидкими или газообразными материалами, которые во всех остальных отношениях являются инертными или приемлемыми в ветеринарии и совместимыми с активным ингредиентом. Указанные ветеринарные композиции могут быть введены парентерально, перорально или любым другим желаемым способом.

Терапевтические способы

[00199] В третьем аспекте настоящее изобретение относится к лечению некоторых расстройств с применением стимуляторов sGC, по отдельности или в комбинации, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих их, у пациента, нуждающегося в этом.

[00200] Настоящее изобретение относится к стимуляторам растворимой гуанилатциклазы (sGC), их фармацевтическим композициям и их применению, по отдельности или в комбинации с одним или более дополнительными агентами, для лечения и/или предупреждения различных заболеваний, при которых может быть желательным увеличение концентрации NO или увеличение концентрации cGMP. Заболевания, которые можно лечить, включают, но не ограничиваются ими, легочную гипертензию, артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, атеросклероз, воспаление, тромбоз, почечную недостаточность и фиброз, цирроз печени, эректильную дисфункцию, женские половые расстройства, расстройства, связанные с диабетом, глазные расстройства и другие родственные сердечно-сосудистые расстройства.

[00201] Увеличение концентрации cGMP приводит к вазодилатации, ингибированию агрегации и адгезии тромбоцитов, антигипертензивным эффектам, антиремоделирующим эффектам, антиапоптотическим эффектам, противовоспалительным эффектам и эффектам нейрональной передачи сигналов. Поэтому стимуляторы sGC могут быть использованы для лечения и/или предупреждения различных заболеваний и расстройств, включая, но не ограничиваясь ими, периферические, легочные, гепатические, печеночные, сердечные или цереброваскулярные/эндотелиальные расстройства или патологические состояния, мочеполовые-гинекологические или половые расстройства или

патологические состояния,тромбоэмболическое заболевание, ишемическую болезнь, фибротическое расстройство, местное или кожное расстройство, легочное или респираторное расстройство, почечное или гепатическое расстройство, метаболическое расстройство, атеросклероз или липидное расстройство.

[00202] В других вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, представляют собой стимуляторы sGC, которые могут быть пригодны для предупреждения и/или лечения заболеваний и расстройств, характеризующихся нежелательно пониженной биодоступностью и/или чувствительностью к NO, таких как заболевания и расстройства, связанные с патологическими состояниями окислительного стресса или нитрозативного стресса.

[00203] В тексте настоящего описания термины «гипертензия», «артериальная гипертензия» или «высокое кровяное давление (HBP)» использованы взаимозаменяемо и относятся к весьма распространенному и легко предупреждаемому хроническому состоянию, при котором давление крови (BP) в артериях выше нормального. При отсутствии должного регулирования оно представляет собой значительный фактор риска для некоторых тяжелых сердечно-сосудистых и почечных патологических состояний. Гипертензия может представлять собой первичное заболевание, называемое «эссенциальной гипертензией» или «идиопатической гипертерзией», или может быть обусловлена другими заболеваниями, и в этом случае ее классифицируют как «вторичную гипертензию». Эссенциальная гипертензия составляет 90-95% всех случаев.

[00204] При использовании в настоящем документе термин «резистентная гипертензия» относится к гипертензии, которая сохраняется на уровне выше целевого кровяного давления (обычно менее 140/90 мм рт.ст., хотя для пациентов с сахарным диабетом или заболеванием почек рекомендовано более низкое целевое значение, составляющее менее 130/80 мм рт.ст.), несмотря на параллельное применение *трех* антигипертензивных агентов, принадлежащих к разным классам антигипертензивных лекарств. Если для регулирования кровяного давления у человека необходимо четыре или более лекарств, то их также считают страдающими от резистентной гипертензии. Гипертензия представляет собой чрезвычайно распространенное сопутствующее заболевание у больных сахарным диабетом, которое поражает ~20–60% пациентов с диабетом, в зависимости от ожирения, этнической принадлежности и возраста. Этот тип гипертензии в данном документе упоминается как «диабетическая гипертензия». При сахарном диабете 2 типа гипертензия часто присутствует как часть метаболического синдрома инсулинорезистентности, включающего также центральное ожирение и

дислипидемию. При сахарном диабете 1 типа гипертензия может отражать начало диабетической нефропатии.

[00205] «Легочная гипертензия (PH)» при использовании в настоящем документе представляет собой заболевание, характеризующееся постоянным повышенным кровяным давлением в сосудистой системе легких (в легочной артерии, легочной вене и легочных капиллярах), что приводит к гипертрофии правого желудочка и, в конечном итоге, к недостаточности правых отделов сердца и смерти. Общие симптомы PH включают затрудненное дыхание, головокружение и обмороки, все из которых усугубляются при физической нагрузке. Без лечения средняя ожидаемая продолжительность жизни после постановки диагноза составляет 2,8 года. PH существует во многих различных формах, которые классифицируют по их этиологии. Указанные категории включают легочную артериальную гипертензию (PAH), PH с заболеванием левых отделов сердца, связанную с легочными заболеваниями и/или гипоксемией PH, PH на фоне хронического тромботического и/или эмболического заболевания и прочие PH. PAH редко встречается среди населения в целом, но ее распространенность увеличивается в связи с некоторыми общими обстоятельствами, такими как ВИЧ инфекция, склеродермия и серповидно-клеточная анемия. Другие формы PH, как правило, более распространены, чем PAH, и, например, особую проблему представляет собой параллельное течение PH с хронической обструктивной болезнью легких (COPD). Современное лечение легочной гипертензии зависит от стадии и механизма развития болезни.

[00206] Используемый в настоящем документе термин «сердечная недостаточность» представляет собой прогрессирующее заболевание ремоделирования миокарда левого желудочка (LV), которое завершается сложным клиническим синдромом, при котором нарушения сердечной функции и затруднение кровообращения являются определяющими особенности, и которое приводит в недостаточной доставке крови и питательных веществ в ткани организма. Указанное состояние возникает при повреждении или перегрузке сердца, когда оно не в состоянии выталкивать кровь, которая возвращается в него из большого круга кровообращения. Поскольку выталкивается меньшее количество крови, то кровь, двигающаяся к сердцу, возвращается обратно, и в других частях тела происходит накопление жидкости. Сердечная недостаточность также снижает способность почек утилизировать натрий и воду, что дополнительно затрудняет задержку жидкости. Сердечная недостаточность характеризуется вегетативной дисфункцией, нейрогормональной активацией и избыточной выработкой цитокинов, которые способствуют прогрессирующей недостаточности кровообращения. Симптомы сердечной недостаточности включают: одышку (затрудненное дыхание) при физической нагрузке или

во время отдыха и пробуждение по ночам из-за внезапного удушья, и оба симптома свидетельствуют об отеке легких; общую усталость или слабость, отеки ступней, лодыжек и голеней, быстрое увеличение веса, хронический кашель, включая кашель со слизью или кровью. В зависимости от клинической картины, сердечную недостаточность классифицируют как *de novo*, временную или хроническую. Острая сердечная недостаточность, т.е. быстрое или постепенное возникновение симптомов, требующих неотложной терапии, может развиваться de novo или в результате того, что хроническая сердечная недостаточность становится декомпенсированной. Диабет представляет собой распространенное сопутствующее заболевание у пациентов с сердечной недостаточностью, и он связан с более неблагоприятными исходами, а также потенциальным снижением эффективности лечения. Другие важные сопутствующие заболевания включают системную гипертензию, хроническую бронхиальную обструкцию, апноэ сна, когнитивную дисфункцию, анемию, хроническое заболевание почек и артрит. Хроническая сердечная недостаточность левых отделов сердца часто связана с развитием легочной гипертензии. Встречаемость некоторых сопутствующих заболеваний зависит от пола: у женщин более распространена гипертензия и заболевание щитовидной железы, а мужчины чаще страдают от хронической обструктивной болезни легких (COPD), заболевания периферических сосудов, ишемической болезни сердца и почечной недостаточности. Депрессия представляет собой распространенное сопутствующее заболевание сердечной недостаточности, и эти два патологических состояния могут и зачастую осложняют друг друга. Кахексия уже давно признана серьезным и частым осложнением сердечной недостаточности, поражающим 15% всех пациентов с сердечной недостаточностью, и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Сердечную кахексию определяют как неотечное, непроизвольное уменьшение массы тела на по меньшей мере 6% в течение периода шести месяцев.

[00207] Термин «апноэ сна» относится к наиболее распространенным расстройствам дыхания во сне. Указанное патологическое состояние характеризуется периодическим, циклическим сокращением или полной остановкой дыхания, которая может быть или не быть связана с обструкцией верхних дыхательных путей. Существует три типа апноэ сна: обструктивное *апноэ* сна, наиболее распространенная форма, *центральное апноэ сна* и *смешанное апноэ сна*.

[00208] «Центральное апноэ сна (CSA)» обусловлено сбоем нормальной передачи дыхательного сигнала от головного мозга, а не физическим блокированием дыхательных путей. Недостаток дыхательных действий приводит к увеличению содержания углекислого газа в крови, что может вызвать пробуждение пациента. CSA

редко встречается среди населения в целом, но является относительно распространенным явлением у пациентов с систолической сердечной недостаточностью.

[00209] При использовании в настоящем документе термин «метаболический синдром», «синдром инсулинорезистентности» или «синдром X» относится к группе или кластеру метаболических патологических состояний (абдоминальное ожирение, повышенные уровни глюкозы натощак, «дислипидемия» (т.е. повышенные уровни липидов) и повышенное кровяное давление (HBP)), которые чаще возникают вместе, чем по отдельности, и которые вместе ускоряют развитие сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Метаболический синдром характеризуется определенным липидным профилем с повышенным уровнем триглицеридов, сниженным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL-холестерин), и в некоторых случаях умеренно повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-холестерин), а также ускоренным прогрессированием «атеросклеротического заболевания» под действием составляющих факторов риска. Существует несколько типов дислипидемий: «гиперхолестеринемия» относится к повышенным уровням холестерина. Семейная гиперхолестеринемия представляет собой специфическую форму гиперхолестеринемии из-за дефекта на хромосоме 19 (19p13.1-13.3). «Гиперглицеридемия» относится к повышенным уровням глицеридов (например, «гипертриглицеридемия» включает повышенные уровни триглицеридов). «Гиперлипопротеинемия» относится к повышенным уровням липопротеинов (обычно LDL, если не указано иное).

[00210] При использовании в настоящем документе термин «заболевание периферических сосудов (PVD)», также обычно называемое «заболеванием периферических артерий (PAD)» или «окклюзионной болезнью периферических артерий (PAOD)», относится к обструкции крупных артерий не в коронарной, аортальной дуговой сосудистой системе или головном мозге. PVD может быть результатом атеросклероза, воспалительных процессов, приводящих к стенозу, эмболии или образованию тромбов. Оно вызывает либо острую, либо или хроническую «ишемию (недостаток кровоснабжения)». PVD часто используют в качестве термина для обозначения атеросклеротических блоков, находящихся в нижней конечности. PVD также включает подмножество заболеваний, классифицируемых как микрососудистые заболевания, обусловленные эпизодическим сужением артерий (например, феномен Рейно») или их расширением «эритромелалгия»), т.е. сосудистыми спазмами.

[00211] Термин «тромбоз» относится к образованию сгустка крови («тромба») внутри кровеносного сосуда, препятствующего течению крови по кровеносной системе. При повреждении кровеносного сосуда организм использует кровяные пластинки

(тромбоциты) и фибрин для образования сгустка крови, предотвращающего потерю крови. Альтернативно, даже при отсутствии повреждения кровеносного сосуда сгустки крови могут образовываться в организме при наличии соответствующих условий. Если свертывания слишком сильное, и сгусток крови отрывается, то подвижный сгусток крови называют «эмболией». Термин «тромбоэмболия» относится к комбинации тромбоза и его основного осложнения, «эмболии». Если тромб занимает более 75% площади поверхности просвета артерии, то кровоток, поступающий в ткань, снижается настолько, что вызывает симптомы, обусловленные снижением поступления кислорода (гипоксия) и накоплением продуктов метаболизма, таких как молочная кислота («подагра»). Обструкция более 90% может привести к гипоксии, полной депривации кислорода и «инфаркту», одному из вариантов гибели клеток.

[00212] «Эмболия» (во множественном числе – эмболии) представляет собой скопление эмбол (оторванной внутрисосудистой массы, способной закупоривать русло артериальных капилляров в месте, далеком от ее происхождения) в узком капиллярном сосуде артериального русла, которое вызывает закупорку (окклюзию сосуда) в удаленной части организма. Ее не следует путать с тромбом, который блокирует сосуд в месте своего происхождения.

[00213] «Инсульт» или острое нарушение мозгового кровообращения (CVA) представляет собой быструю потерю функции(-ий) головного мозга из-за нарушения кровоснабжения головного мозга. Он может быть обусловлен «ишемией» (недостатком кровотока) вследствие закупорки (тромбоза, артериальной эмболии) или кровоизлияния (утечки крови). В результате пораженный участок головного мозга не может функционировать, что может привести к невозможности движения одной или более конечностей с одной стороны тела, неспособности понимать и формулировать речь или неспособности видеть одну сторону поля зрения. Факторы риска инсульта включают пожилой возраст, гипертензию, пережитый инсульт или транзиторную ишемическую атаку (TIA), сахарный диабет, высокий уровень холестерина, табакокурение и фибрилляцию предсердий. Высокое кровяное давление является наиболее важным модифицируемым фактором риска инсульта. «Ишемический инсульт» иногда лечат в больничных условиях посредством тромболизиса (также известного как «разрушение сгустков»), а некоторые геморрагические инсульты целесообразно лечить нейрохирургией. Профилактика рецидива может включать введение антитромбоцитарных лекарств, таких как аспирин и дипиридамол, регулирование и снижение гипертензии, и применение статинов. Отдельные пациенты могут иметь преимущество от каротидной эндартерэктомии и применения антикоагулянтов.

[00214] «Ишемия» представляет собой затруднение кровоснабжения тканей, обусловливающее дефицит кислорода и глюкозы, необходимых для клеточного метаболизма (для поддержания жизни ткани). Ишемия, как правило, обусловлена проблемами кровеносных сосудов, в результате чего происходит повреждение или дисфункция ткани. Это также означает, что местная анемия в данной части тела иногда обусловлена закупориванием (таким как сужение сосудов, тромбоз или эмболия).

[00215] В соответствии с Американской психиатрической Ассоциацией и четвертым изданием Статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-IV), термин «половая дисфункция» охватывает ряд патологических состояний, «характеризующихся нарушениями в половом влечении и психофизиологическими изменениями, связанными с циклом сексуальной реакции; несмотря на распространенность проблем такого типа, считается, что половая дисфункция существует только в том случае, если такие проблемы вызывают страдания пациента. Половая дисфункция может быть либо физического, либо психологического происхождения. Она может существовать в качестве основного заболевания, как правило, гормонального по своей природе, хотя чаще всего она вторична по отношению к другим заболеваниям или лекарственной терапии указанных патологических состояний. Все виды половой дисфункции могут быть дополнительно классифицированы как пожизненные, приобретенные, ситуационные или генерализованные (или их комбинации).

[00216] В DSM-IV-TR определено пять основных категорий «женской половой дисфункции»: расстройства полового влечения/интереса; «расстройства полового возбуждения (включая генитальные, субъективные и комбинированные)»; оргазмические расстройства; диспареуния и вагинизм; и расстройство постоянного полового возбуждения.

[00217] «Женское расстройство полового возбуждения (FSAD)» определяют как постоянную или повторяющуюся неспособность достижения или поддержания достаточного уровня полового возбуждения, приводящую к страданию индивидуума. FSAD охватывает как отсутствие субъективных ощущений возбуждения (т.е. субъективное расстройство полового возбуждения), так и отсутствие соматических реакций, таких как смазывание и набухание (т.е., генитальное/физическое расстройство полового возбуждения). FSAD может иметь строго психологическое происхождения, хотя обычно оно обусловлено или осложнено медицинскими или физиологическими факторами. Гипоэстрогенемия представляет собой наиболее распространенное физиологическое патологическое состояние, связанное с FSAD, приводящее к мочеполовой атрофии и уменьшению вагинального смазывания.

[00218] При использовании в настоящем документе «эректильная дисфункция (ED)» представляет собой мужскую половую дисфункцию, которая характеризуется неспособностью достижения или поддержания пенильной эрекции во время полового акта. Пенильная эрекция представляет собой гидравлический эффект крови, поступающей и удерживаемой в губчатых телах пениса. Процесс часто начинается в результате полового возбуждения, когда сигналы передаются от головного мозга к нервам пениса. Эректильную дисфункцию диагностируют при затруднении эрекции. Наиболее важные органические причины представляют собой сердечно-сосудистые заболевания и диабет, неврологические проблемы (например, травма в результате операции простатэктомии), гормональную недостаточность (гипогонадизм) и побочные эффекты лекарств.

[00219] В настоящем документе термин «бронхоспазм» использован для определения сужения дыхательных путей в легких из-за сдавливания окружающих гладких мышц с последующим кашлем, одышкой и затруднением дыхания. Указанное патологическое состояние имеет ряд причин, среди которых наиболее распространенной является астма. Физическая нагрузка и аллергия могут вызывать такие симптомы у индивидуума, который в остальных случаях не проявляет симптомов. Другие патологические состояние, такие как хроническая обструктивная болезнь легких (COPD) также могут проявляться бронхоспазмом.

[00220] Конкретные заболевания или расстройства, которые можно лечить и/или предупреждать посредством введения стимулятора sGC по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими: гипертензию (например, диабетическую гипертензию, артериальную гипертензию, легочную гипертензию, резистентную гипертензию, болезнь периферических артерий и т.д.), сердечную недостаточность (например, диастолическую дисфункцию левого желудочка (LVDD) и систолическую дисфункцию левого желудочка (LVSD), апноэ сна, связанные с сердечной недостаточностью), атеросклеротическую болезнь (например, атеросклероз), тромбоэмболические заболевания (например, тромбоэмболическую хроническую легочную гипертензию, тромбоз, инсульт, эмболию, легочную эмболию), болезнь Альцгеймера, болезни почек (например, фиброз почек, ишемическую болезнь почек, почечную недостаточность, хроническую болезнь почек), болезни печени (например, фиброз или цирроз печени), респираторные заболевания (например, фиброз легких, астму, хроническую обструктивную болезнь легких, интерстициальное легочное заболевание), половые расстройства (например, эректильную дисфункцию, мужскую и женскую половую дисфункцию, вагинальную атрофию), серповидно-клеточную анемию,

нейровоспалительные заболевания или расстройства и метаболические расстройства (например, липидные расстройства).

[00221] Соединения Формулы I и Формулы I', а также их фармацевтически приемлемые соли как стимуляторы sGC пригодны при профилактике и/или лечении следующих типов заболеваний, патологических состояний и расстройств, которые могут иметь преимущество от стимуляции sGC:

(1) Периферические, легочные, гепатические, почечные, сердечные или цереброваскулярные/эндотелиальные расстройства/патологические состояния или заболевания, иным образом связанные с кровообращением:

- расстройства, связанные с высоким кровяным давлением и снижением коронарного кровотока, такие как острое и хроническое повышение коронарного артериального давления, артериальная гипертензия и сосудистые расстройства, обусловленные сердечными и почечными осложнениями (например, болезнь сердца, инсульт, церебральная ишемия, почечная недостаточность); резистентная гипертензия, диабетическая гипертензия, застойная сердечная недостаточность; диастолическая или систолическая дисфункция; коронарная недостаточность; аритмия; снижение вентрикулярного конечно-диастолического давления; гипертрофия сердца; сердечная недостаточность/кардиоренальный синдром; портальная гипертензия; дисфункция или травма эндотелия;
- тромбоэмболические расстройства и ишемии, такие как инфаркт миокарда, инсульт, транзиторные ишемические атаки (TIA); обструктивный тромбоангиит; стабильная или нестабильная стенокардия покоя; коронарные спазмы, вариантная стенокардия, стенокардия Принцметала; предупреждение рестеноза после тромболитической терапии; тромбогенные расстройства;
- болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона; деменция; сосудистые когнитивные нарушения; спазм сосудов головного мозга; травматическое повреждение головного мозга;
- болезнь периферических артерий, окклюзионная болезнь периферических артерий; болезнь периферических сосудов; гипертония; синдром или феномен Рейно, критическая ишемия конечностей, васкулит; периферическая эмболия; перемежающаяся хромота; вазоокклюзивный криз; мышечные дистрофии Дюшенна и Беккера; нарушения микроциркуляции; регулирование пропотевания жидкости через сосуды или проницаемости сосудов;
- шок; сепсис; кардиогенный шок; регулирование активации лейкоцитов; ингибирование или модулирование агрегации тромбоцитов;

- легочные/респираторные патологические состояния, такие как легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия и связанное с ними ремоделирование сосудистой системы легких (например, локализованный тромбоз и гипертрофия правого желудочка); легочная гипертония; первичная легочная гипертензия, вторичная легочная гипертензия, семейная легочная гипертензия, спорадический легочная гипертензия, предкапиллярная легочная гипертензия, идиопатическая легочная гипертензия, тромботическая легочная артериопатия, плексогеннная легочная артериопатия; кистозный фиброз; бронхоспазм или легочный бронхоспазм; острый респираторный дистресс-синдром; фиброз легких, трансплантация легких;
- легочная гипертензия, ассоциированная или связанная с: дисфункцией левого желудочка, гипоксемией, гипертензией I, II, III, IV и V групп по ВОЗ, болезнью митрального клапана, конструктивным перикардитом, аортальным стенозом, кардиомиопатией, средостенным фиброзом, легочным фиброзом, патологией легочного венозного оттока, вено окклюзивной болезнью легких, легочным васкулитом, коллагеновой болезнью сосудов, врожденным пороком сердца, легочной венозной гипертензией, интерстициальным легочным заболеванием, нарушением дыхания во сне, апноэ сна, расстройствами альвеолярной гипервентиляции, хроническим нахождением на больших высотах, неонатальным легочным заболеванием, альвеолярно-капиллярной дисплазией, серповидно-клеточной болезнью, другими расстройствами коагуляции, хронической тромбоэмболией, легочной эмболией (обусловленной опухолью, паразитами или инородным материалом), болезнью соединительной ткани, волчанкой, шистосомозом, саркоидозом, хронической обструктивной болезнью легких, астмой, эмфиземой, хроническим бронхитом, гемангиоматозом легочных капилляров, гистиоцитозом X, лимфангиоматозом и сдавленными легочными сосудами (например, обусловленными аденопатией, опухолью или фиброзирующим медиастинитом);
- атеросклеротические заболевания или патологические состояния, такие как атеросклероз (например, связанный с эндотелиальной травмой, адгезией и агрегацией тромбоцитов и моноцитов, пролиферацией и миграцией гладкой мускулатуры); рестеноз (например, развившийся после тромболитической терапии, чрескожной транслюминальной ангиопластики (PTA), чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (PTCA) и шунтирования); воспаление;
- сердечно-сосудистые заболевания, связанные с метаболическим синдромом (например, ожирение, дислипидемия, диабет, высокое кровяное давление); липидные расстройства, такие как дислипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия,

ситостеролемия, жировая болезнь печени и гепатит; предэклампсия; прогрессирование поликистозной болезни почек; подкожный жир; ожирение;

- цирроз печени, связанный с хроническим заболеванием печени, фиброз печени, активация звездчатых клеток печени, накопление фибротического коллагена и общего коллагена в печени; болезнь печени некро-воспалительного и/или иммунологического происхождения; и расстройства мочеполовой системы, такие как фиброз почек и почечная недостаточность, обусловленная хроническими болезнями почек или почечной нарушения системы в результате фиброза почек и почечной недостаточности (например, из-за накопления/отложения и повреждения тканей, прогрессирующего склероза, гломерулонефрита); гипертрофия предстательной железы, системный склероз; интерстициальный фиброз сердца; ремоделирование и фиброз сердца; гипертрофия сердца;

(2) ишемия, реперфузионное повреждение; ишемия/реперфузия, связанная с трансплантацией органа, трансплантацией легкого, пульмональным трансплантатом, трансплантатом сердца; консервация заменителей крови у пациентов с травмой;

(3) половые, гинекологические и урологические расстройства или патологические состояния: эректильная дисфункция; импотенция; преждевременная эякуляция; женская половая дисфункция (например, женское расстройство полового возбуждения, расстройство сниженного полового возбуждения), вагинальная атрофия, диспареуния, атрофический вагинит; доброкачественная гиперплазия предстательной железы (BPH) или гипертрофия, или увеличение, обструкция выходного отверстия мочевого пузыря; болевой синдром мочевого пузыря (BPS), интерстициальный цистит (IC), гиперактивность мочевого пузыря, нейрогенный мочевой пузырь и недержание; диабетическая нефропатия;

(4) глазные заболевания или расстройства: глаукома, ретинопатия, диабетическая ретинопатия, блефарит, синдром сухости глаз, синдром Шегрена;

(5) заболевания или расстройства слуха: ухудшение слуха, частичная или полная потеря слуха; частичная или полная глухота; шум в ушах; потеря слуха от воздействия шума;

(6) местные или кожные расстройства или патологические состояния: дермальный фиброз, склеродермия, кожный фиброз;

(7) заживление ран: например, у диабетиков; улучшение микрососудистой перфузии (например, после травмы, для противодействия воспалительной реакции при периоперационном ведении пациента), анальные трещины, диабетические язвы; и

(8) другие заболевания или патологические состояния: раковые метастазы, остеопороз, гастропарез; функциональная диспепсия; диабетические осложнения,

заболевания, связанные с эндотелиальной дисфункцией, и неврологические расстройства, связанные со снижением выработки оксида азота.

[00222] В других вариантах реализации изобретения соединения Формулы I и Формулы I', а также их фармацевтически приемлемые соли пригодны для предупреждения и/или лечения следующих типов заболеваний, патологических состояний и расстройств, которые могут иметь положительный результат стимуляции sGC:

гипертензия, резистентная гипертензия, диабетическая гипертензия, легочная гипертензия (PH), легочная артериальная гипертензия, PH, связанная с COPD, хроническая обструкция дыхательных путей, астма или легочный фиброз, тромбоз, эмболия, тромбоэмболические расстройства, болезнь Альцгеймера, атеросклероз, гипертрофия правого желудочка, сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, систолическая дисфункция, апноэ сна, связанные с сердечной недостаточностью, цирроз печени, фиброз почек, почечная недостаточность на фоне хронических заболеваний почек или почечной недостаточности, метаболическое расстройство, дислипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, ситостеролемия, жировая болезнь печени, гепатит, эректильная дисфункция, женская половая дисфункция, женская дисфункция полового возбуждения и вагинальная атрофия.

[00223] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, нарушения здоровья или расстройства у субъекта, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения любой из изображенных выше Формул или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в лечении, при этом заболевание, нарушение здоровья или расстройство выбрано из одного из перечисленных выше заболеваний.

[00224] В других вариантах реализации указанное заболевание, нарушение здоровья или расстройство выбрано из периферического, легочного, печеночного, почечного, сердечного или цереброваскулярного/эндотелиального расстройства или патологического состояния, или заболевания, иным образом связанного с кровотоком, выбранного из: острого или хронического повышенного коронарного кровяного давления, артериальной гипертензии и сосудистого расстройства, обусловленного сердечными и почечными осложнениями, болезнью сердца, инсультом, церебральной ишемией, почечной недостаточностью; резистентной гипертензии, диабетической гипертензии, застойной сердечной недостаточности; диастолической или систолической дисфункции; коронарной недостаточностью; аритмии; снижения вентрикулярного конечно-диастолического давления; сердечной гипертрофии; сердечной недостаточности/кардиоренального синдрома; портальной гипертензии; эндотелиальной дисфункции или травмы; инфаркта

миокарда; инсульта или транзиторных ишемических атак (TIA); обструктивного тромбоангиита; стабильной или нестабильной стенокардии; коронарных спазмов, вариантной стенокардии, стенокардии Принцметала; рестеноза после тромболитической терапии; и тромбогенных расстройств.

[00225] В других вариантах реализации указанное заболевание, нарушение здоровья или расстройство выбрано из периферического сосудистого/эндотелиального расстройства или патологического состояния, или заболевания, иным образом связанного с кровотоком, выбранного из: болезни периферических артерий, окклюзионной болезни периферических артерий; болезни периферических сосудов; гипертонии; синдрома или феномена Рейно, критической ишемии конечностей; васкулита; периферической эмболии; перемежающейся хромоты; вазоокклюзивного криза; мышечных дистрофий Дюшенна и Беккера; нарушений микроциркуляции; и проблем пропотевания жидкости через сосуды или проницаемости сосудов;

[00226] В дополнительных вариантах реализации указанное заболевание, нарушение здоровья или расстройство представляет собой легочное расстройство или патологическое состояние, или заболевания, иным образом связанного с кровотоком, выбранного из: легочной гипертензии; легочной артериальной гипертензии и связанного с ней ремоделирования сосудистой системы легких; локализованного тромбоза; гипертрофии правого желудочка; легочной гипертонии; первичной легочной гипертензии, вторичной легочной гипертензии, семейной легочной гипертензии, спорадической легочной гипертензии, предкапиллярной легочной гипертензии, идиопатической легочной гипертензии, тромботической легочной артериопатии, плексогеннной легочной артериопатии; кистозного фиброза; бронхоспазма или легочного бронхоспазма; острого респираторного дистресс-синдрома; фиброза легких и трансплантации легких. В некоторых из указанных вариантов реализации легочная гипертензия представляет собой легочную гипертензию, ассоциированную или связанную с: дисфункцией левого желудочка, гипоксемией, гипертензией I, II, III, IV и V групп по ВОЗ, болезнью митрального клапана, конструктивным перикардитом, аортальным стенозом, кардиомиопатией, средостенным фиброзом, легочным фиброзом, патологией легочного венозного оттока, веноокклюзивной болезнью легких, легочным васкулитом, коллагеновой болезнью сосудов, врожденным пороком сердца, легочной венозной гипертензией, интерстициальным легочным заболеванием, нарушением дыхания во сне, апноэ сна, расстройствами альвеолярной гипервентиляции, хроническим нахождением на больших высотах, неонатальным легочным заболеванием, альвеолярно-капиллярной дисплазией, серповидно-клеточной болезнью, расстройствами коагуляции, хронической

тромбоэмболией; легочной эмболией, обусловленной опухолью, паразитами или инородным материалом; болезнью соединительной ткани, волчанкой, шистосомозом, саркоидозом, хронической обструктивной болезнью легких, астмой, эмфиземой, хроническим бронхитом, гемангиоматозом легочных капилляров; гистиоцитозом X; лимфангиоматозом и сдавленными легочными сосудами, обусловленными аденопатией, опухолью или фиброзирующим медиастинитом.

[00227] В других вариантах реализации указанное нарушение здоровья или расстройство представляет собой сосудистое или эндотелиальное расстройство или патологическое состояние, или заболевание, иным образом связанное с кровотоком, выбранное из: артериосклеротических заболеваний; атеросклероза; атеросклероза, связанного с эндотелиальной травмой; атеросклероза, связанного с адгезией и агрегацией тромбоцитов и моноцитов; атеросклероза, связанного с пролиферацией и миграцией гладких мышц; рестеноза, рестеноза, развившегося после тромболитической терапии; рестеноза, развившегося после чрескожной транслюминальной ангиопластики; рестеноза, развившегося после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики и шунтирования; воспаления; сердечно-сосудистого заболевания, связанного с метаболическим синдромом, ожирением, дислипидемией, диабетом или высоким кровяным давлением; липидных расстройств, дислипидемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, ситостеролемии, жировой болезни печени и гепатита; преэклампсии; прогрессирования поликистозной болезни почек; и подкожного жира.

[00228] В других вариантах реализации указанное заболевание, нарушение здоровья или расстройство выбрано из цирроза печени, связанного с хроническим заболеванием печени цирроза, гепатического фиброза, активации звездчатых клеток печени, накопления фибротического коллагена и общего коллагена в печени; и болезни коллагеновых волокон и общее накопление коллагена; и болезни печени некро-воспалительного и/или иммунологического происхождения.

[00229] В дополнительных вариантах реализации указанное заболевание, нарушение здоровья или расстройство представляет собой расстройство мочеполовой системы, выбранное из фиброза почек; почечной недостаточности на фоне хронических заболеваний почек или почечной недостаточности; почечной недостаточности из-за накопления или отложения и повреждения ткани, прогрессирующего склероза или гломерулонефрита; и гипертрофии предстательной железы.

[00230] В дополнительны вариантах реализации указанное заболевание, нарушение здоровья или расстройство представляет собой системный склероз.

[00231] В других вариантах реализации указанное заболевание, нарушение здоровья или расстройство представляет собой сердечное расстройство, выбранное из интерстициального фиброза сердца; ремоделирования сердца и фиброза и гипертрофии сердца.

[00232] В дополнительных вариантах реализации указанное заболевание, нарушение здоровья или расстройство представляет собой расстройство или патологическое состояние ЦНС, выбранное из болезни Альцгеймера; болезни Паркинсона; деменции, сосудистого когнитивного нарушения; спазма сосудов головного мозга; и черепно-мозговой травмы.

[00233] В дополнительных вариантах реализации указанное заболевание, нарушение здоровья или расстройство выбрано из ишемии, реперфузионного повреждения; ишемии/реперфузии, связанной с трансплантацией органа, пересадкой легких, трансплантацией легких или трансплантацией сердца; консервации заменителей крови у пациентов с травмой.

[00234] В дополнительных вариантах реализации указанное заболевание, нарушение здоровья или расстройство представляет собой половое, гинекологическое и урологическое расстройство или патологическое состояние, выбранное из эректильной дисфункции; импотенции; преждевременной эякуляции; женской половой дисфункции; женского расстройства полового возбуждения; расстройства сниженного полового возбуждения; вагинальной атрофии, диспареунии, атрофического вагинита; доброкачественной гиперплазии предстательной железы (BPH) или гипертрофии, или увеличения; обструкции выходного отверстия мочевого пузыря; болевого синдрома мочевого пузыря (BPS); интерстициального цистита (IC); гиперактивности мочевого пузыря, нейрогенного мочевого пузыря и недержания; диабетической нефропатии.

[00235] В дополнительных вариантах реализации указанное заболевание, нарушение здоровья или расстройство выбрано из вагинальной атрофии, диспареунии и атрофического вагинита.

[00236] В дополнительных вариантах реализации указанное заболевание, нарушение здоровья или расстройство выбрано из злокачественной гиперплазии предстательной железы (BPH) или гипертрофии, или увеличения; обструкции выходного отверстия мочевого пузыря; болевого синдрома мочевого пузыря (BPS); интерстициального цистита (IC); гиперактивности мочевого пузыря, нейрогенного мочевого пузыря и недержания.

[00237] В дополнительных вариантах реализации указанное заболевание, нарушение здоровья или расстройство представляет собой половое патологическое

состояние, выбранное из эректильной дисфункции; импотенции; преждевременной эякуляции; женской половой дисфункции; женского расстройства полового возбуждения и расстройства сниженного полового возбуждения.

[00238] В дополнительных вариантах реализации указанное заболевание или расстройство представляет собой диабетическую нефропатию.

[00239] В других вариантах реализации указанное заболевание, нарушение здоровья или расстройство представляет собой мышечные дистрофии Дюшенна и Беккера.

[00240] В дополнительных вариантах реализации указанное заболевание представляет собой глазные заболевания или расстройства, выбранные из глаукомы, ретинопатии, диабетической ретинопатии, блефарита, синдрома сухости глаз и синдрома Шегрена.

[00241] В дополнительных вариантах реализации указанное заболевание представляет собой заболевание или расстройство слуха, выбранное из ухудшения слуха, частичной или полной потери слуха; частичной или полной глухоты; шума в ушах; и потери слуха от воздействия шума.

[00242] В дополнительных вариантах реализации указанное заболевание представляет собой местные или кожные расстройства или патологические состояния, выбранные из кожного фиброза, склеродермии и фиброза кожи.

[00243] В дополнительных вариантах реализации лечение включает заживление ран; заживление ран у диабетиков; улучшение микрососудистой перфузии; улучшение результатов микрососудистой перфузии после травм; лечение анальных трещин; и лечение диабетических язв.

[00244] В дополнительных вариантах реализации указанное заболевание или патологическое состояние выбрано из раковых метастазов; остеопороза; гастропареза; функциональной диспепсии; диабетических осложнений; заболеваний, связанных с эндотелиальной дисфункцией, и неврологических расстройств, связанных со сниженной выработкой оксида азота.

[00245] В другом варианте реализации соединения по настоящему изобретению могут быть доставлены в форме имплантированных устройств, таких как стенты. Стент представляет собой сетчатую «трубку», вставленную в естественный проток/сосуд организма для предотвращения или препятствия локальному затруднению потока, вызванному заболеванием. Указанный термин также может относиться к трубке, используемой для временного удержания указанного естественного протока в открытом положении для обеспечения доступа для хирургического вмешательства.

[00246] Стент с лекарственным покрытием (DES) представляет собой периферический или коронарный стент (каркас), которую устанавливают в суженные, болезненные периферические или коронарные артерии, и который медленно высвобождает лекарство для блокирования клеточной пролиферации, обычно пролиферации клеток гладких мышц. Это предотвращает фиброз, который вместе со сгустками (тромбами) может в противном случае блокировать стентированную артерию в процессе, называемом рестенозом. Стент в периферическую или коронарную артерию обычно устанавливает интервенционный кардиолог или интервенционный радиолог в ходе процедуры ангиопластики. Лекарства, обычно используемые в DES для блокирования клеточной пролиферации, включают паклитаксел или аналоги рапамицина.

[00247] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения стимулятор sGC по настоящему изобретению может быть доставлен при помощи стента, покрытого указанным стимулятором sGC. Стент, покрытый стимулятором sGC по настоящему изобретению, может быть пригоден для предупреждения рестеноза и тромбоза в стенте во время чрескожных коронарных операций. Стент, покрытый стимулятором sGC по настоящему изобретению, может обеспечивать предотвращение пролиферации клеток гладких мышц, а также способствовать восстановлению сосудистой сети и регенерации эндотелиальной ткани артерии, в которую вставлен стент.

[00248] Альтернативой чрескожному коронарному вмешательству для лечения некупируемой стенокардии на фоне окклюзивного заболевания коронарной артерии представляет собой процедура, имеющая название аортокоронарное шунтирование (CABG). CABG обеспечивает лишь временное облегчение текущего процесса, который дополнительно осложняется быстрым развитием атеросклероза трансплантата. Наиболее часто в хирургии CABG используют трансплантат подкожной вены. Долгосрочному клиническому успеху применения венозного CABG препятствуют три основные причины: ускоренный атеросклероз трансплантата, неполная эндотелиализация и тромбоз.

[00249] В некоторых вариантах реализации стимулятор sGC по настоящему изобретению может быть использован для предупреждения отторжения сафенного трансплантата при CABG. Соединения по настоящему изобретению могут способствовать процессу эндотелиализации и предотвращению тромбоза. При таком показании стимулятор sGC доставляют локально в форме геля.

[00250] Термины «заболевание», «расстройство» и «патологическое состояние» могут быть использованы в настоящем документе взаимозаменяемо, и

относятся к медицинскому или патологическому состоянию, опосредованному sGC, cGMP и/ли NO.

[00251] В настоящем документе термины «субъект» и «пациент» использованы взаимозаменяемо. Термины «субъект» и «пациент» относятся к животным (например, птицам, таким как курица, перепелка или индейка, или млекопитающим), в частности, к «млекопитающим», включая не-приматов (например, коров, свиней, лошадей, овец, кроликов, морских свинок, крыс, кошек, собак, мышей) и приматов (например, обезьян, шимпанзе и человека), и более конкретно к человеку. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой животное, не являющееся человеком, такое как сельскохозяйственное животное (например, лошадь, корова, свинья или овца) или домашнее животное (например, собака, кошка, морская свинка или кролик). В некоторых вариантах реализации субъектом является человек.

[00252] Настоящее изобретение также относится к способу лечения одного из указанных выше заболеваний, патологических состояний и расстройств у субъекта, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы I и Формулы I' или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в лечения. Альтернативно, настоящее изобретение относится к применению соединения Формулы I и Формулы I' или его фармацевтически приемлемой соли при лечении одного из указанных заболеваний, патологических состояний и расстройств у субъекта, нуждающегося в лечении. Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения или изготовления лекарственного средства, пригодного для лечения одного из указанных заболеваний, патологических состояний и расстройств, включающему применение соединения Формулы I и Формулы I' или его фармацевтически приемлемой соли.

[00253] Термин «биологический образец», используемый в настоящем документе, относится к *in vitro* или *ex vivo* образцу и включает, без ограничения, клеточные культуры или их экстракты; материал биопсии, полученный от млекопитающего, или его экстракты; кровь, слюну, мочу, кал, сперму, слезы, лимфатическую жидкость, глазную жидкость, стекловидное тело или другие жидкости организма или их экстракты.

[00254] «Лечить» или «лечение» в отношении расстройства или заболевания относится к облегчению или устранению причины и/или последствий расстройства или заболевания. При использовании в настоящем документе термины «лечить» и «лечение» относятся к снижению или облегчению прогрессирования, тяжести и/или продолжительности патологического состояния, опосредованного sGC, cGMP и/или NO, или к облегчению одного или более симптомов (предпочтительно одного или более

выраженных симптомов) указанного патологического состояния (т.е. к «оказанию помощи» без «исцеления» патологического состояния), в результате введения одной или более терапий (например, одного или более терапевтических агентов, таких как соединение или композиция по настоящему изобретению). В конкретных вариантах реализации термины «лечить» и «лечение» относятся к облегчению по меньшей мере одного измеримого физического параметра патологического состояния, опосредованного sGC, cGMP и/или NO. В других вариантах реализации термины «лечить» и «лечение» относятся к замедлению прогрессирования патологического состояния, опосредованного sGC, cGMP и/или NO, либо физически, например, стабилизация выраженного симптома, либо физиологически, например, стабилизация физического параметра, или оба варианта.

[00255] Термин «предупреждение», используемый в настоящем документе, относится к заблаговременному введению лекарственного средства во избежание или для предотвращения возникновения одного или более симптомов заболевания или расстройства. Специалистам в области медицины понятно, что термин «предотвращение» не является абсолютным термином. В области медицины принято, что этот термин относится к профилактическому введению лекарства для существенного снижения вероятности или тяжести патологического состояния или симптома патологического состояния, и именно этот смысл подразумевается в настоящем описании. В книге Physician's Desk Reference, которая является стандартной в данной области техники, термин «предотвращение» использован сотни раз. При использовании в настоящем документе термин «предупреждать» или «предупреждение» в отношении расстройства или заболевания относится к предотвращению причины, эффектов, симптомов или прогрессирования заболевания или расстройства до того, как заболевание или расстройство проявится в полной мере.

[00256] В одном из вариантов реализации способы по настоящему изобретению являются превентивной или «упреждающей» мерой для пациента, в частности, человека, имеющего предрасположенность (например, генетическую предрасположенность) к развитию заболевания, расстройства или симптома, связанного с sGC, cGMP и/или NO.

[00257] В других вариантах реализации способы по настоящему изобретению являются превентивной или «упреждающей» мерой для пациента, в частности, человека, страдающего от заболевания, расстройства или патологического состояния, которое обусловливает у него риск развития заболевания, расстройства или симптома, связанного с sGC, cGMP и/или NO.

[00258] Соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть использованы отдельно или в комбинированной терапии для лечения или предупреждения заболевания или расстройства, опосредованного, регулируемого или зависящего от sGC, cGMP и/или NO.

[00259] Соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут быть также использованы в ветеринарии для лечения домашних животных, экзотических животных и сельскохозяйственных животных, включая, без ограничения, собак, кошек, мышей, крыс, хомяков, песчанок, морских свинок, кроликов, лошадей, свиней и крупный рогатый скот.

[00260] В других вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ стимуляции активности sGC в биологическом образце, включающий приведение в контакт указанного биологического образца с соединением или композицией по настоящему изобретению. Применение стимулятора sGC в биологическом образце пригодно для различных целей, известных специалистам в данной области техники. Примеры таких целей включают, без ограничения, биологические анализы и хранение биологических образцов.

Комбинированные терапии

[00261] Соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть использованы в комбинированной терапии с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. В случае комбинированного лечения с применением более одного активного агента, если указанные активные агенты представлены в разных лекарственных формах, то эти активные агенты могут быть введены по отдельности или вместе. Кроме того, введение одного элемента может быть выполнено до, одновременно, или после введения другого агента.

[00262] При совместном введении с другими агентами, например, при совместном введении с другим обезболивающим, «эффективное количество» второго агента зависит от типа используемого препарата. Подходящие дозы известны для одобренных агентов и могут быть скорректированы специалистом в данной области техники в зависимости от состояния субъекта, типа состояния(-ий), подлежащего лечению, и от используемого количества соединения, описанного в настоящем документе. Если количество не указано в явной форме, то следует принимать эффективное количество. Например, соединения, описанные в настоящем документе, могут быть введены субъекту в диапазоне доз от около 0,01 до около 10000 мг/кг массы тела/сутки, от около 0,01 до около 5000 мг/кг массы тела/сутки, от около 0,01 до около 3000 мг/кг массы тела/сутки, от около 0,01 до около 1000 мг/кг массы тела/сутки, от около 0,01 до около 500 мг/кг массы

тела/сутки, от около 0,01 до около 300 мг/кг массы тела/сутки, от около 0,01 до около 100 мг/кг массы тела/сутки.

[00263] При использовании «комбинированной терапии» эффективное количество может быть достигнуто с использованием первого количества соединения Формулы I и Формулы I' или его фармацевтически приемлемой соли и второго количества дополнительного подходящего терапевтического агента.

[00264] В одном из вариантов реализации настоящего изобретения и соединение Формулы I и Формулы I', и дополнительный терапевтический агент вводят в эффективном количестве (т.е. каждый агент вводят в количестве, которое является терапевтически эффективным при введении по отдельности). В другом варианте реализации и соединение Формулы I и Формулы I', и дополнительный терапевтический агент вводят в количестве, которое само по себе не обеспечивает терапевтический эффект (в субтерапевтической дозе). В другом варианте реализации соединение Формулы I и Формулы I' может быть введено в эффективном количестве, а дополнительный терапевтический агент вводят в субтерапевтической дозе. В другом варианте реализации соединение Формулы I и Формулы I может быть введено в субтерапевтической дозе, а дополнительный терапевтический агент, например, подходящий противораковый агент, вводят в эффективном количестве.

[00265] При использовании в настоящем документе термины «в комбинации» или «совместное введение» могут быть использованы взаимозаменяемо для обозначения использования более одной терапии (например, одного или более профилактических и/или терапевтических агентов). Использование указанных терминов не ограничивает порядок, в котором терапии (например, профилактические и/или терапевтические агенты) вводят субъекту.

[00266] Совместное введение включает по существу одновременное введение первого и второго количеств соединений, например, в единой фармацевтической композиции, например, в капсуле или таблетке, имеющей фиксированное соотношение первого и второго количеств, или в нескольких отдельных капсулах или таблетках для каждого агента. Кроме того, такое совместное введение также включает последовательное применение каждого соединения в любом порядке. Если совместное введение включает раздельное введение первого количества соединения Формулы I и Формулы I' и второго количества дополнительного терапевтического агента, то указанные соединения вводят с достаточно небольшим интервалом времени для обеспечения желаемого терапевтического эффекта. Например, период времени между каждым введением, который может обеспечить желаемый терапевтический эффект, может варьироваться от нескольких минут до

нескольких часов, и может быть определен с учетом свойств каждого соединения, таких как эффективность, растворимость, биодоступность, период полувыведения из плазмы и кинетический профиль. Например, соединение Формулы I и Формулы I' и второй терапевтический агент могут быть введены в любом порядке в пределах около 24 часов, в пределах около 16 часов, в пределах около 8 часов, в пределах около 4 часов, в пределах около 1 часа или в пределах около 30 минут.

[00267] Более конкретно, первая терапия (например, профилактический или терапевтический агент, такой как соединение, описанное в настоящем документе) может быть введена до (например за 5 минут, за 15 минут, за 30 минут, за 45 минут, за 1 час, за 2 часа, за 4 часа, за 6 часов, за 12 часов, за 24 часа, за 48 часов, за 72 часа, за 96 часов, за 1 неделю, за 2 недели, за 3 недели, за 4 недели, за 5 недель, за 6 недель, за 8 недель или за 12 недель до), одновременно или после (например, спустя 5 минут, спустя 15 минут, спустя 30 минут, спустя 45 минут, спустя 1 час, спустя 2 часа, спустя 4 часа, спустя 6 часов, спустя 12 часов, спустя 24 часа, спустя 48 часов, спустя 72 часа, спустя 96 часов, спустя 1 неделю, спустя 2 недели, спустя 3 недели, спустя 4 недели, спустя 5 недель, спустя 6 недель, спустя 8 недель или спустя 12 недель) введения субъекту второй терапии (например, профилактического или терапевтического агента, такого как противораковый агент).

[00268] Примеры других терапевтических агентов, которые могут быть комбинированы с соединением по настоящему описанию для введения по отдельности или в одной фармацевтической композиции, включают, но не ограничиваются ими:

(1) Эндотелиальный рилизинг-фактор (EDRF);

(2) Доноры NO, такие как нитрозотиол, нитрит, сиднонимин, NONOat, N-нитрозамин, N-гидроксилнитрозамин, нитрозимин, нитротирозин, диазетиндиоксид, оксатриазол-5-имин, оксим, гидроксиламин, N-гидроксигуанидин, гидроксимочевину или фуроксан. Некоторые примеры указанных типов соединений включают: глицерилтринитрат (известный также как GTN, нитроглицерин и тринитроглицерин), нитратный эфир глицерина; нитропруссид натрия (SNP), в котором молекула оксида азота координирована с металлическим железом с образованием квадратно-бипирамидального комплекса; 3-морфолиносиднонимин (SIN-1), цвиттер-ионное соединение, образованное связыванием морфолина с сиднонимином; S-нитрозо-N-ацетилпенициллamин (SNAP), N-ацетилированное аминокислотное производное с нитрозотиоловой функциональной группой; диэтилентриамин/NO (DETA/NO), соединение оксида азота, ковалентно связанного с диэтилентриамином; и NCX 4016, м-нитроксиметилфениловый эфир ацетилсалициловой кислоты. Более конкретные примеры некоторых из указанных классов доноров NO включают: классические нитровазодилататоры, такие как органические

нитратные и нитритные сложные эфиры, включая нитроглицерин, амилнитрит, изосорбида динитрат, изосорбида 5-мононитрат и никорандил; изосорбид (Dilatrate®-SR, Imdur®, Ismo®, Isordil®, Isordil®, Titradose®, Monoket®), FK 409 (NOR-3); FR 144420 (NOR-4); 3-морфолиносиднонимин; линсидомина хлоргидрат («SIN-1»); S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин («SNAP»); AZD3582 (соединение свинца CINOD), NCX 4016, NCX 701, NCX 1022, HCT 1026, NCX 1015, NCX 950, NCX 1000, NCX 1020, AZD 4717, NCX 1510/NCX 1512, NCX 2216 и NCX 4040 (все производства NicOx S.A.), S-нитрозоглутатион (GSNO), нитропруссид натрия, S-нитрозоглутатиона моноэтиловый эфир (GSNO-эфир), 6-(2-гидрокси-1-метилнитрозогидразино)-*N*-метил-1-гексанамин (NOC-9) или диэтиламина NONOат. Доноры оксида азота описаны также в патентах США № 5155137, 5366997, 5405919, 5650442, 5700830, 5632981, 6290981, 5691423, 5721365, 5714511, 6511911 и 5814666, в публикации Chrysselis et al. (2002) J Med Chem. 45:5406-9 (например, доноры NO 14 и 17), а также в “Nitric Oxide Donors for Pharmaceutical and Biological Research”, под ред.: Peng George Wang, Tingwei Bill Cai, Naoyuki Taniguchi, Wiley, 2005;

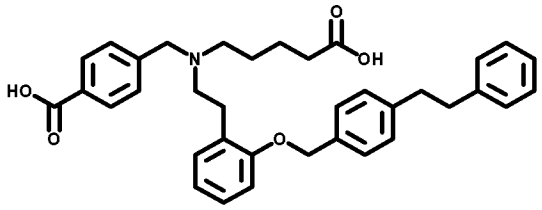
(3) Другие вещества, которые повышают концентрацию cGMP, такие как протопорфирин IX, арахидоновая кислота и производные фенилгидразина;

(4) Субстраты синтазы оксида азота: Например, N-гидроксигуанидиновые аналоги, такие как as N[G]-гидрокси-L-аргинин (NOHA), 1-(3,4-диметокси-2-хлорбензилиденамино)-3-гидроксигуанидин и PR5 (1-(3,4-диметокси-2-хлорбензилиденамино)-3-гидроксигуанидин); производные L-аргинина (такие как гомо-Arg, гомо-NOHA, N-*трет*-бутилокси- и N-(3-метил-2-бутенил)окси-L-аргинин, анаванин, эпсилон-гуанидинкапроновая кислота, агматин, гидроксилагматин и L-тирозил-L-аргинин); N-алкил-N’-гидроксигуанидины (такие как N-циклопропил-N’-гидроксигуанидин и N-бутил-N’-гидроксигуанидин), N-арил-N’-гидроксигуанидины (такие как N-фенил-N’-гидроксигуанидин и его пара-замещенные производные, содержащие –F, -Cl, -метил, -OH-заместители, соответственно); производные гуанидина, такие как 3-(трифторметил)пропилгуанидин; и другие, рассмотренные в публикации Cali et al. (2005, Current Topics in Medicinal Chemistry 5:721-736) и описанные в ссылках, цитируемых в ней;

(5) Соединения, которые усиливают транскрипцию eNOS: например, соединения, описанные в WO 02/064146, WO 02/064545, WO 02/064546 и WO 02/064565, и соответствующих патентных документах, таких как US2003/0008915, US2003/0022935, US2003/0022939 и US2003/0055093. Другие энхансеры транскрипции eNOS включают соединения, описанные в US20050101599 (например, 2,2-дифторбензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты индан-2-иламид и 4-фтор-N-(индан-2-ил)бензамид), а также

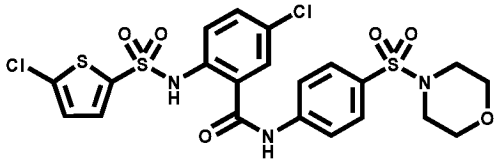
соединения производства Sanofi-Aventis AVE3085 и AVE9488 (CA рег. № 916514-70-0; Schäfer et al., Journal of Thrombosis and Homeostasis 2005; том 3, дополнение 1: реф. номер P1487);

(6) NO-независимые, гем-независимые активаторы sGC, включая, но не ограничиваясь ими: BAY 58-2667 (см. публикацию патента DE19943635)



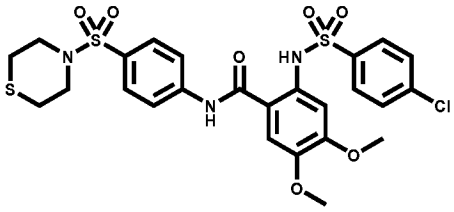
;

HMR-1766 (атацигуат натрия, см. публикацию патента WO2000002851)



;

S 3448 (2-(4-хлорфенилсульфониламино)-4,5-диметокси-N-(4-(тиоморфолин-4-сульфонил)фенил)бензамид (см. публикации патентов DE19830430 и WO2000002851)

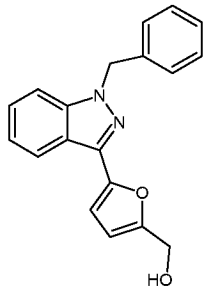


; и

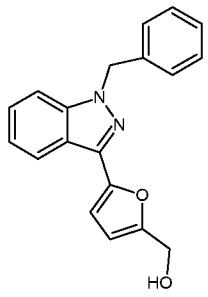
HMR-1069 (Sanofi-Aventis).

(7) Гем-зависимые стимуляторы sGC, включая, но не ограничиваясь ими:

YC-1 (см. публикации патентов EP667345 и DE19744026)

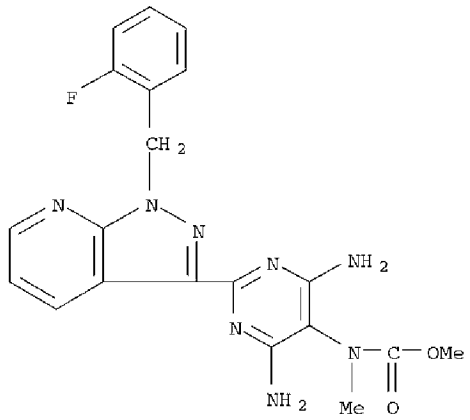


;

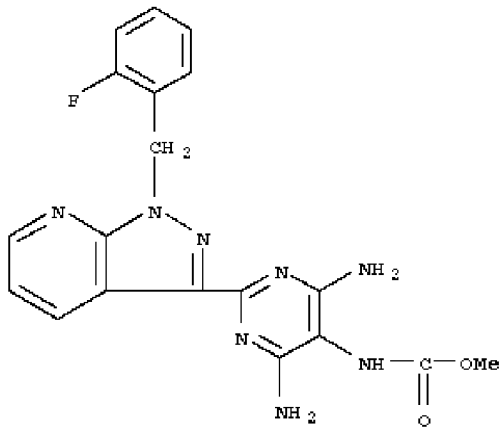


;

Риоцигуат (BAY 63-2521, адемпас, коммерческий продукт, описанный в DE19834044)

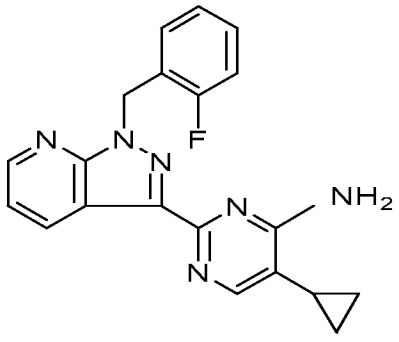


Нелицигуат (BAY 60-4552, описан в WO 2003095451)



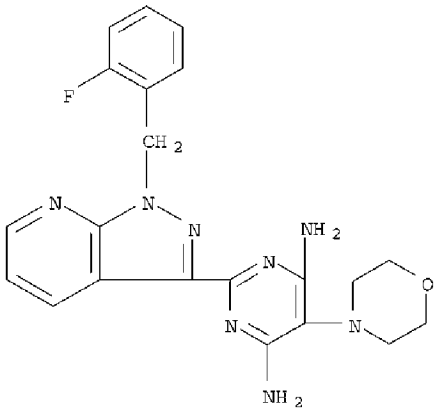
Верицигуат (BAY 1021189, клиническая версия риоцигуата),

BAY 41-2272 (описан в DE19834047 и DE19942809)

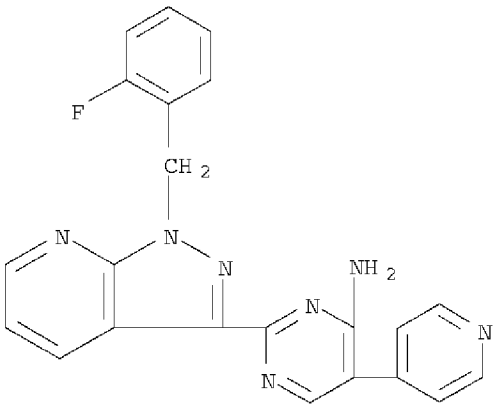


;

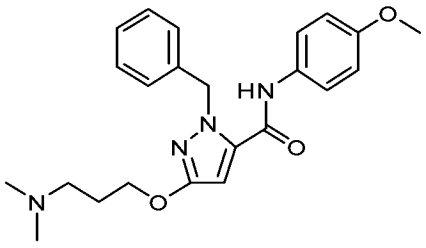
BAY 41-8543 (описан в DE19834044)



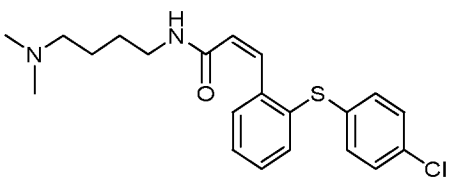
Этрицигуат (описан в WO 2003086407)



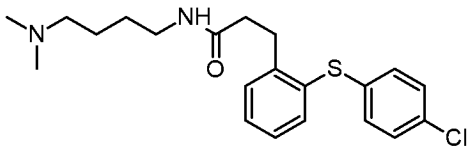
CFM-1571 (см. публикацию патента WO2000027394)



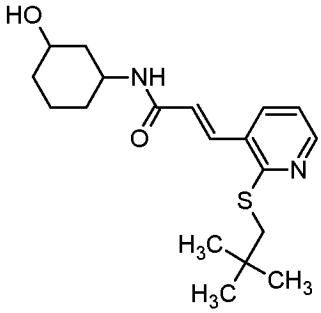
A-344905, его акриламидный аналог A-350619 и аминопиримидиновый аналог A-778935.



A350-619;



A-344905;



A-778935;

Соединения, описанные в одной из публикаций: US20090209556, US8455638, US20110118282 (WO2009032249), US20100292192, US20110201621, US7947664, US8053455 (WO2009094242), US20100216764, US8507512, (WO2010099054) US20110218202 (WO2010065275), US20130012511 (WO2011119518), US20130072492 (WO2011149921), US20130210798 (WO2012058132), и другие соединения, описанные в Tetrahedron Letters (2003), 44(48): 8661-8663.

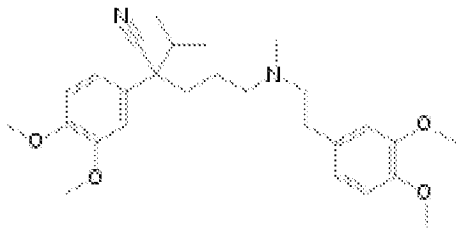
(8) Соединения, которые ингибируют деградацию cGMP, такие как:

ингибиторы PDE5, такие как, например, силденафил (Viagra®) и другие родственные агенты, такие как аванафил, лоденафил, мироденафил, силденафила цитрат (Revatio®), тадалафил (Cialis® или Adcirca®), варденафил (Levitra®) и уденафил; алпростадил; и дипиридамол;

(9) Блокаторы кальциевых каналов, такие как:

Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов: амлодипин (норваск), аранидипин (сапреста), азелнидипин (калблок), барнидипин (hyp°Ca), бенидипин (кониел), цилнидипин (ателек, циналонг, сискард), клевидипин (клевипрекс), дилтиазем, эфонидипин (ландел), фелодипин (плендил), лакидипин (мотенс, лакипил), лерканидипин (занидип), манидипин (калслот, мадипин), никардипин (карден, карден SR), нифедипин (прокардиа, адалат), нилвадипин (нивадил), нимодипин (нимотоп), низолдипин (баймикард, сулар, сискор), нитрендипин (кардиф, нитрепин, байлотензин), пранидипин (акалас), исрадипин (ломир);

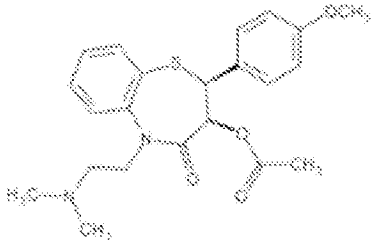
Фенилалкиламинные блокаторы кальциевых каналов: Верапамил (калан, изоптин)



;

Галлопамил (прокорум, D600);

Бензотиазепины: Дилтиазем (кардизем);



;

Неселективные ингибиторы кальциевых каналов, такие как: мибефрадил, бепридил и флуспирилен, фендилин;

(10) Антагонисты рецептора эндотелина (ERA): например, двойной (ET_A и ET_B) антагонист рецептора эндотелина бозентан (торговая марка Tracleer®); ситаксентан, торговая марка Thelin®; амбризентан, торговая марка в США Letairis®; двойной/неселективный антагонист эндотелина актелион-1, клинические испытания которого начаты в 2008 году;

(11) Производные или аналоги простациклина: например, простациклин (простагландин I_2), эпопростенол (синтетический простациклин, торговая марка Flolan®); трепростинил (Remodulin®), илопрост (Ilomedin®), илопрост (торговая марка Ventavis®); пероральные и ингаляционные формы Remodulin®, находящиеся на стадии разработки; берапрост, пероральный простаноид, выпускаемый в Японии и Южной Корее;

(12) Антигиперлипидемические агенты, такие как: секвестранты желчных кислот (например, холестирамин, колестилан и колесевелам); статины, такие как аторвастатин, симвастатин, ловастатин, флувастатин, питавастатин, розувастатин и правастатин; ингибиторы абсорбции холестерина, такие как эзетимиб; другие агенты, понижающие уровни липидов, такие как этиловый эфир икозапента, этиловые эфиры омега-3-кислот, редукол; производные фибриновой кислоты, такие как клофибрат, безафибрат, клинофибрат, гемфиброзил, ронифибрат, бинифибрат, фенофибрат, ципрофибрат, холинфенофибрат; производные никотиновой кислоты, такие как аципимокс и ниацин; а также комбинации статинов, ниацина, добавок-ингибиторов абсорбции холестерина в

желудочно-кишечном тракте (эзетимиба и других) и фибратов; антитромбоцитарные терапии, такие как клопидогреля бисульфат;

(13) Антикоагулянты, например, следующих типов:

• Кумарины (антагонисты витамина K): Warfarin® (кумадин), используемый, главным образом, в США и Великобритании; Acenocoumarol® и Phenprocoumon®, используемые, главным образом, в других странах; Phenindione®;

• Гепарин и его производные, такие как: гепарин; низкомолекулярный гепарин, фондапаринукс и идрапаринукс;

• Прямые ингибиторы тромбина, такие как:аргатробан, лепирудин, бивалирудин и дабигатран; ксимелагатран (Exanta®), не одобренный в США;

• Активаторы тканевого плазминогена, используемые для растворения сгустков и разблокирования артерий, такие как алтеплаз;

(14) Антитромбоцитарные лекарства: например, тиенопиридины, такие как лопидогрель и тиклопидин; дипиридамол; аспирин;

(15) ингибиторы ACE, например, следующие типы:

- Сульфгидрил-содержащие агенты, такие как каптоприл (торговое название Capoten®), первый ингибитор ACE и зофеноприл;
- Дикарбоксилат-содержащие агенты, такие как эналаприл (вазотек/Renitec®); рамиприл (альтаце/тритаце/рамаце/Ramiwin®); хинаприл (Accupril®), периндоприл (коверсил/Aceon®); лизиноприл (лизодур/лоприл/новатек/принивил/Zestril®) и беназеприл (Lotensin®);
- Фосфонат-содержащие агенты, такие как: фозиноприл;
- Природные ингибиторы ACE, такие как: казокинины и лактокинины, которые представляют собой продукты расщепления казеина и сыворотки, естественным образом образующиеся после употребления молочных продуктов, особенно кисломолочных продуктов; лактотрипептиды Val-Pro-Pro и Ile-Pro-Pro, вырабатываемые пробиотиком *Lactobacillus Helveticus* или получаемые из казеина, также имеют ACE-ингибирующие и антигипертензивные функции;
- Другие ингибиторы ACE, такие как алацеприл, делаприл, цилазаприл, имидаприл, трандолаприл, темокаприл, моэксиприл, спираприл,

(16) Вспомогательная кислородная терапия;

(17) Бета-блокаторы, например, следующих типов:

• Неселект ивные агенты: Alprenolol®, Bucindolol®, Carteolol®, Carvedilol® (имеет дополнительную α-блокирующую активность), Labetalol® (имеет дополнительную α-блокирующую активность), Nadolol®, Penbutolol® (имеет собственную

симпатомиметическую активность), окспренонол, ацебутолол, соталол, мепиндолол, целипролол, аротинолол, тертатолол, амосулалол, нипрадилол, Propranolol® и Timolol®;

• β_1-Селективные агенты: Acebutolol® (имеет собственную симпатомиметическую активность), Atenolol®, Betaxolol®, Bisoprolol®, Celiprolol®, гидрохлорид добутамина, ирсогладина малеат, карведилол, талинолол, Esmolol®, Metoprolol® и Nebivolol®;

• β_2-Селективные агенты: Butaxamine® (слабая α-адренергическая агонистическая активность);

(18) Противоаритмические агенты, например, следующих типов:

• Тип I (блокаторы натриевых каналов): хинидин, лидокаин, фенитоин, пропафенон

• Тип III (блокаторы калиевых каналов): амиодарон, дофетилид, соталол

• Тип V: аденозин, дигоксин

(19) Диуретики, такие как: тиазидные диуретики, например, хлоротиазид, хлорталидон и гидрохлоротиазид, бендрофлуметиазид, циклопентиазид, метиклотиазид, политиазид, хинетазон, ксипамид, метолазон, индапамид, циклетанин; петлевые диуретики, такие как фуросемид и торесамид; калийсберегающие диуретики, такие как амилорид, спиронолактон, канреноат калия, эплеренон и триамтерен; комбинации указанных агентов; другие диуретики, такие как ацетазоламид и карперитид

(20a) Вазодилататоры прямого действия, такие как гидралазина гидрохлорид, диазоксид, нитропруссид натрия, кадралазин; другие вазодилататоры, такие как изосорбида динитрат и изосорбида 5-мононитрат;

(20b) Экзогенные вазодилататоры, такие как:

- Adenocard®, агонист аденозина, используемый, главным образом, в качестве противоаритмического агента;
- Альфа-блокаторы (которые блокируют сосудосуживающий эффект адреналина):

Антагонисты альфа-1-адренорецептора, такие как празозин, индорамин, урапидил, буназозин, теразозин, доксазозин.

- Предсердный натрийуретический пептид (ANP);
- Этанол;
- Индукторы гистамина, которые дополняют действие белков C3a, C4a и C5a, инициируя высвобождение гистамина из тучных клеток и базофильных гранулоцитов;
- Тетрагидроканнабинол (THC), главное активное вещество марихуаны, которое имеет незначительное сосудорасширяющее действие;

- Папаверин, алкалоид, содержащийся в опийном маке Papaver somniferum;

(21) Бронходилататоры: существует два основных типа бронходилататоров, β_2-агонисты и антихолинергетики, примеры которых представлены ниже:

- β_2-агонисты:Salbutamol® или албутерол (общая торговая марка: вентолин) и Terbutaline®, кратковременно действующие β_2-агонисты для быстрого облегчения симптомов COPD. Длительно действующие β_2-агонисты (LABA), такие как Salmeterol® и Formoterol®;

- антихолинергетики: Ipratropium® представляет собой наиболее часто прописываемое кратковременно действующее антихолинергическое лекарство. Tiotropium® представляет собой наиболее часто прописываемое антихолинергическое лекарство длительного действия при COPD;

- Theophylline®, бронходилататор и ингибитор фосфодиэстеразы;

(22) Кортикостероиды: такие как беклометазон, метилпреднизолон, бетаметазон, преднизолон, преднизолон, триамцинолон, дексаметазон, флутиказон, флунизолид и гидрокортизон, и кортикостероидные аналоги, такие как будесонид;

(23) Пищевые добавки, такие как, например: омега-3-масла; фолиевая кислота, ниацин, цинк, медь, корень красного корейского женьшеня, гинкго, сосновая кора, *Tribulus terrestris*, аргинин, *Avena sativa*, горянка крупноцветковая, корни мака, муира-пуама, пальма сереноа и пыльца шведских цветов; витамин С, витамин Е, витамин К2; тестостероновые добавки, тестостероновый трансдермальный пластырь; зораксел, налтрексон, бремеланотид (ранее РТ-141), меланотан II, hMaxi-K; прелокс: запатентованная смесь/комбинация природных ингредиентов, L-аргининаспартата и пикногенола;

(24) антагонисты рецепторов PGD2, включая, но не ограничиваясь, соединения, описанные как обладающие антагонистической активностью в отношении PGD2 в опубликованных заявках США US20020022218, US20010051624 и US20030055077, в опубликованных заявках РСТ W09700853, W09825919, WO03066046, WO03066047, WO03101961, WO03101981, WO04007451, WO0178697 , WO04032848, WO03097042, WO03097598, WO03022814, WO03022813 и WO04058164, в европейских патентных заявках EP945450 и EP944614, и соединения, перечисленные в публикациях Torisu et al. 2004 *Bioorg Med Chem Lett* 14:4557, Torisu et al. 2004 *Bioorg Med Chem Lett* 2004 14:4891, и Torisu et al. 2004 *Bioorg & Med Chem* 2004 12:4685;

(25) Иммунодепрессанты, такие как циклоспорин (циклоспорин А, Sandimmune®, Neoral®), такролимус (FK-506, Prograf®), рапамицин (сиролимус, Rapamune®) и другие

иммунодепрессанты типа FK-506, а также микофенолат, например, микофенолата мофетил (CellCept®);

(26) Нестероидные антиастматические агенты, такие как β2-агонисты (например, тербуталин, метапротеренол, фенотерол, изоэтарин, альбутерол, сальметерол, битолтерол и пирбутерол) и комбинации β2-агонистов с кортикостероидами (например, сальметерол-флутиказон (Advair®), формотерол-будесонид (Symbicort®)), теофиллин, кромолин, кромолин натрия, недокромил, атропин, ипратропий, ипратропия бромид, ингибиторы биосинтеза лейкотриенов (зилейтон, BAY1005);

(27) нестероидные противовоспалительные агенты (NSAID), такие как производные пропионовой кислоты (например, альминопрофен, беноксапрофен, буклоксовая кислота, карпрофен, фенбуфен, фенопрофен, флупрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индопрофен, кетопрофен, миропрофен, напроксен, оксапрозин, пирпрофен, пранопрофен, супрофен, тиапрофеновая кислота и тиоксапрофен), производные уксусной кислоты (например, индометацин, ацеметацин, альклофенак, клиданак, диклофенак, фенклофенак, фенклозовая кислота, фентиазак, фурофенак, ибуфенак, изоксепак, окспинак, сулиндак, тиопинак, толметин, зидометацин и зомепирак), производные фенамовой кислоты (например, флуфенаминовая кислота, меклофенамовая кислота, мефенамовая кислота, нифлумовая кислота и толфенамовая кислота), производные бифенилкарбоновой кислоты (например, дифлунизал и флуфенизал), оксикамы (например, изоксикам, пироксикам, судоксикам и теноксикан), салицилаты (например, ацетилсалициловая кислота и сульфасалазин) и пиразолоны (например, апазон, безпиперилон, фепразон, мофебутазон, оксифенбутазон и фенилбутазон);

(28) Ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2), такие как целекоксиб (Celebrex®), рофекоксиб (Vioxx®), вальдекоксиб, эторикоксиб, парекоксиб и лумиракоксиб; (опиоидные анальгетики, такие как кодеин, фентанил, гидроморфон, леворфанол, меперидин, метадон, морфин, оксикодон, оксиморфон, пропоксифен, бупренорфин, буторфанол, дезоцин, налбуфин и пентазоцин; и

(29) противодиабетические агенты, такие как инсулин и инсулиномиметики, сульфонилмочевины (например, глибурид, глибенкламида, глипизид, гликлазид, глихидон, глимепирид, меглинатид, толбутамид, хлорпропамид, ацетогексамид, толазамид), бигуаниды, например, метформин (Glucophage®), ингибиторы α-глюкозидазы (например, акарбоза, эпалрестат, воглибоза, миглитол), тиазолидиноновые соединения, например, росиглитазон (Avandia®), троглитазон (Rezulin®), циглитазон, пиоглитазон (Actos®) и энглитазон; инсулин-сенсибилизирующие агенты, такие как пиоглитазон и росиглитазон; стимуляторы секреции инсулина, такие как репаглинид, натеглинид и митиглинид;

инкретиномиметики, такие как эксанатид и лираглутид; аналоги амилина, такие как прамлинтид; агенты, понижающие уровни глюкозы, такие как пиколинат хрома (необязательно комбинированный с биотином); ингибиторы дипептидилпептидазы IV, такие как ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин и линаглиптин; вакцины, разрабатываемые в настоящее время для лечения диабета; AVE-0277, Alum-GAD, BHT-3021, IBC-VS01; нацеленные на цитокины терапии, разрабатываемые в настоящее время для лечения диабета, такие как анакинра, канакинумаб, диаццереин, гевокизумаб, LY-2189102, MABP-1, GIT-027; лекарства, разрабатываемые в настоящее время для лечения диабета:

Лекарства, разрабатываемые для лечения диабета			
Дапаглифлозин	AstraZeneca/ Bristol-Myers Squibb	Ингибиторы SGLT-2	Рекомендован для утверждения
Алоглиптина бензоат/метформина гидрохлорид	Takeda	Инсулин-сенсибилизирующие агенты/ингибиторы дипептидилпептидазы IV (CD26; DPP-IV; DP-IV)	Предварительно зарегистрирован
Анаглиптин	Kowa/ Sanwa	ингибиторы дипептидилпептидазы IV (CD26; DPP-IV; DP-IV)	Предварительно зарегистрирован
Инсулина деглудек	Novo Nordisk		Предварительно зарегистрирован
Инсулина деглудек/инсулина аспарт	Novo Nordisk		Предварительно зарегистрирован
Порошкообразный человеческий инсулин (из рДНК) для ингаляций	MannKind		Предварительно зарегистрирован
Ликсисенатид	Sanofi	Стимуляторы секреции инсулина/агонисты рецептора GLP-1	Предварительно зарегистрирован
Рекомбинантный человеческий инсулин	Biodel		Предварительно зарегистрирован
Тенелиглиптин	Mitsubishi Tanabe Pharma	Ингибиторы дипептидилпептидазы IV (CD26; DPP-IV; DP-IV)	Предварительно зарегистрирован
AVE-0277	Andromeda Biotech/ Teva		Фаза III
Альбиглютид	GlaxoSmithKline	Агонисты рецептора GLP-1	Фаза III
Алеглитазар	RoChe	Агонисты PPAR-альфа/PPAR-гамма	Фаза III

Лекарства, разрабатываемые для лечения диабета			
Аторвастатин кальция/глимепирид	GlaxoSmithKline	Ингибиторы кальциевых каналов K(ATP) / ингибиторы дипептидилпептидазы IV (CD26; DPP-IV; DP-IV) / ингибиторы редуктазы HMG-CoA/ингибиторы экспрессии TNFSF6	Фаза III
BYK-324677	Nycomed		Фаза III
Балаглитазон	Dr. Reddy's Laboratories	Инсулин-сенсибилизирующие агенты/ частичные агонисты PPAR-гамма	Фаза III
CSG-452	Chugai Pharmaceutical	Ингибиторы SGLT-2	Фаза III
Канаглифлозин	Johnson & Johnson/ Mitsubishi Tanabe Pharma	Ингибиторы SGLT-2	Фаза III
Канаглифлозин/ метформина гидрохлорид	Johnson & Johnson	Ингибиторы SGLT-2 / инсулин-сенсибилизирующие агенты	Фаза III
Дапаглифлозин/ метформина гидрохлорид	AstraZeneca/ Bristol-Myers Squibb	Ингибиторы SGLT-2 / инсулин-сенсибилизирующие агенты	Фаза III
Дулаглутид	Lilly	Стимуляторы секреции инсулина/ агонисты рецептора GLP-1	Фаза III
Эмпаглифлозин	Boehringer Ingelheim/ Lilly	Ингибиторы SGLT-2	Фаза III
Эмпаглифлозин/ линаглиптин	Boehringer Ingelheim/ Lilly	Ингибиторы SGLT-2 / ингибиторы дипептидилпептидазы IV (CD26; DPP-IV; DP-IV)	Фаза III
Гемиглиптин	LG Life Sciences	Ингибиторы дипептидилпептидазы IV (CD26; DPP-IV; DP-IV)	Фаза III
Гепатоцитарно-направленный везикулярный инсулин	Diasome Pharmaceuticals		Фаза III
Человеческий изофан инсулин	Wockhardt		Фаза III
IN-105	Biocon		Фаза III
Инсулин деглюдек/лираглутид	Novo Nordisk	Стимуляторы секреции инсулина/ агонисты рецептора GLP-1	Фаза III
Инсулин гларгин	Sanofi		Фаза III

Лекарства, разрабатываемые для лечения диабета			
Ипраглифлозин L-пролин	Astellas Pharma/ Kotobuki	Ингибиторы SGLT-2	Фаза III
LY-2605541	Lilly		Фаза III
LY-2963016	Lilly		Фаза III
Ликсисенатид/ инсулин гларгин	Sanofi	Стимуляторы секреции инсулина/ агонисты рецептора GLP-1	Фаза III
Лобеглитазона сульфат	Chong Kun Dang Pharm (CKD Pharm)	Агонисты PPAR-альфа/ агонисты PPAR-гамма/ инсулин-сенсибилизирующие агенты	Фаза III
Лузеоглифлозин	Taisho	Ингибиторы SGLT-2	Фаза III
Отеликсизумаб	Tolerx	Анти-CD3	Фаза III
Ранолазин	Gilead	Блокаторы натриевых каналов	Фаза III
Рекомбинантный человеческий инсулин	National Institute of Health Sciences		Фаза III
Ситаглиптина фосфата моногидрат/ пиоглитазона гидрохлорид	Merck & Co.	Агонисты PPAR-гамма/ инсулин-сенсибилизирующие агенты/ ингибиторы дипептидилпептидазы IV (CD26; DPP-IV; DP-IV)	Фаза III
Ситаглиптин/аторвастатин кальция	Merck & Co.	ингибиторы дипептидилпептидазы IV (CD26; DPP-IV; DP-IV)/ ингибиторы редуктазы HMG-CoA/ ингибиторы экспрессии TNFSF6	Фаза III
TAK-875	Takeda	Агонисты рецептора 1 свободных жирных кислот (FFAR1; GPR40)/ стимуляторы секреции инсулина	Фаза III
TT-401	7TM Pharma	Антагонисты каннабиноида CB1	Фаза I
TT-401	Transition Therapeutics		Фаза I
ZYH-2	Cadila Healthcare (d/b/a Zydus Cadila)	Лиганды PPAR-альфа/ лиганды PPAR-гамма	Фаза I
ZYO-1	Cadila Healthcare (d/b/a Zydus Cadila)	Антагонисты каннабиноида CB1	Фаза I

Лекарства, разрабатываемые для лечения диабета			
701645	Cellonis Biotechnologies		Фаза I
701499	Cellonis Biotechnologies		Фаза I
743300	University of California, San Francisco		Фаза I
448661	University of Pittsburgh		Фаза I
AD-1	National Institute Pharma Res Dev		Клинический
Колезевелама гидрохлорид	Daiichi Sankyo	Секвестранты желчных кислот	Клинический
DBPR-108	National Health Research Institutes/ ScinoPharm		В списке новых исследуемых препаратов (IND)
Нодлин	Biolaxy		В списке новых исследуемых препаратов (IND)
PSN-491	Prosidion	Агонисты глюкоза-зависимого инсулинотропного рецептора (GDIR, GPR119)/ ингибиторы дипептидилпептидазы IV (CD26; DPP-IV; DP-IV)	В списке новых исследуемых препаратов (IND)
Толимидон	Melior Discovery	Активаторы киназы Lyn	В списке новых исследуемых препаратов (IND)
ZYD-1	Cadila Healthcare (d/b/a Zydus Cadila)	Агонисты рецептора GLP-1	В списке новых исследуемых препаратов (IND)
ZYOG-1	Cadila Healthcare (d/b/a Zydus Cadila)	Агонисты рецептора GLP-1	В списке новых исследуемых препаратов (IND)

(30) Агенты, повышающие холестерин HDL, такие как анацетрапиб, MK-524A, CER-001, DRL-17822, далцетрапиб, JTT-302, RVX-000222, TA-8995;

(31) Лекарства против ожирения, такие как метамфетамина гидрохлорид, амфепрамона гидрохлорид (Tenuate®), фентерамин (Ionamin®), бензфетамина гидрохлорид (Didrex®), фендиметразина тартрат (Bontril®, Prelu-2®, Plegine®), мазиндол

(Sanorex®), орлистат (Xenical®), сибутрамина гидрохлорида моногидрат (Meridia®, Reductil®), римонабант (Acomplia®), амфепрамон, пиколинат хрома, RM-493, TZP-301; комбинации, такие как фентермин/топирамат, бупропион/налтрексон, сибутрамин/метформин, бупропион SR/зонисамид SR, салметерол, ксинафоат/флутиказона пропионат; лоркасерина гидрохлорид, фентермин/топирамат, бупропион/налтрексон, цитилистат, эксенатид, KI-0803, лираглутид, метформина гидрохлорид, сибутрамин/метформин, 876167, ALS-L-1023, бупропион SR/зонисамид SR, CORT-108297, канаглифлозин, пиколинат хрома, GSK-1521498, LY-377604, метрелептин, обинепитид, P-57AS3, PSN-821, салметерола ксинафоат/флутиказона пропионат, вольфрамат натрия, соматропин (рекомбинантный), TM-30339, TTP-435, тезаморелин, тезофензин, велнеперит, зонисамид, BMS-830216, ALB-127158, AP-1030, ATHX-105, AZD-2820, AZD-8329, белорaниба гемиоксалат, CP-404, HPP-404, ISIS-FGFR4Rx, инсулинотропин, KD-3010PF, 05212389, PP-1420, PSN-842, пептид YY3-36, ресвератрол, S-234462; S-234462, собетиром, TM-38837, тетрагидроканнабиварин, ZYO-1, бета-лапахон;

(32) Блокаторы рецепторов ангиотензина, такие как лозартан, валсартан, кандесартана цилексетил, эпросартан, ирбесартан, телмисартан, олмесартана медоксомил, азилсартана медоксомил;

(33) Ингибиторы ренина, такие как алискирена гемифумарат;

(34) Агонисты альфа-2-адренорецептора центрального действия, такие как метилдопа, клонидин, гуанфацин;

(35) Блокаторы адренергических нейронов, такие как гуанетидин, гуанадрел;

(36) Агонисты I-1-имидазолиновых рецепторов, такие как рименидина дигидрофосфат и моксонидина гидрохлорида гидрат;

(37) Антагонисты альдостерона, такие как спиронолактон и эплеренон

(38) Активаторы калиевых каналов, такие как пинацидил

(39) Агонисты допамина D1, такие как фенолдопама мезилат; другие агонисты допамина, такие как ибопамин, допексамин и докарпамин;

(40) Антагонисты 5-HT2, такие как кетансерин;

(41) Лекарства, разрабатываемые в настоящее время для лечения артериальной гипертензии:

Лекарства, разрабатываемые для лечения гипертензии			
Азилсартан	Takeda	Антагонисты ангиотензина AT1/ Антагонисты ангиотензина AT2/ инсулин-сенсибилизирующие агенты	Зарегистрирован

Лекарства, разрабатываемые для лечения гипертензии			
Амлодипина безилат/ирбесартан	Dainippon Sumitomo Pharma	Антагонисты ангиотензина AT1/ блокаторы кальциевых каналов	Предварительно зарегистрирован
Азилсартан/амлодипина безилат	Takeda	Антагонисты ангиотензина AT1/ инсулин-сенсибилизирующие агенты/ блокаторы кальциевых каналов	Фаза III
Цилнидипин/валсартан	Ajinomoto/ Mochida	Антагонисты ангиотензина AT1/ блокаторы кальциевых каналов	Фаза III
Фимасартан	Boryung	Антагонисты ангиотензина AT1	Фаза III
Ирбесартан/аторвастатин	Hanmi	Антагонисты ангиотензина AT1/ ингибиторы дипептилидпептидазы IV (CD26; DPP-IV; DP-IV)/ ингибиторы редуктазы/ ингибиторы экспрессии TNFSF6	Фаза III
Ирбесартан/трихлорметиазид	Shionogi	Антагонисты ангиотензина AT1	Фаза III
Лосартан калия/ гидрохлортиазид/амллодипина безилат	Merck & Co.	Антагонисты ангиотензина AT1/ блокаторы кальциевых каналов	Фаза III
Пратосартан	Boryung	Антагонисты ангиотензина AT1	Фаза III
ACT-280778	Actelion		Фаза II
Амилорида гидрохлорид/ спиронолактон	Hemodynamic Therapeutics	Антагонисты минералокортикоидного рецептора (MR)/ ингибиторы обмена Na+/H+ (NHE)/ блокаторы эпителиальных натриевых каналов (ENaC)/ блокаторы каналов K(V)1.5/ блокаторы каналов K(V)4.3	Фаза II
Вакцина ангиотензина/ко-вакцина HT	BTG		Фаза II
CYT006-AngQb	Cytos Biotechnology	Анти-ангиотензин II	Фаза II
Холекальциферол	Emory University		Фаза II

Лекарства, разрабатываемые для лечения гипертензии			
Кобипростон	Sucampo Pharmaceuticals	Активаторы каналов ClC-2	Фаза II
INT-001	IntelGenx		Фаза II
LCZ-696	Novartis	Антагонисты ангиотензина AT1/ ингибиторы неприлизина (энкефалиназы, нейтральной эндопептидазы, NEP)	Фаза II
LFF-269	Novartis		Фаза II
Октреотида ацетат	Chiasma	Ингибиторы высвобождения гормона роста/ агонисты соматостатина	Фаза II
PL-3994	Palatin Technologies	Агонисты рецептора предсердного натрийуретического пептида A (NPR1; гуанилатциклазы A)	Фаза II
Ростафуроксин	Sigma-Tau		Фаза II
SLx-2101	NT Life Sciences	Ингибиторы фосфодиэстеразы V (PDE5A)	Фаза II
TBC-3711	Encysive Pharmaceuticals	Антагонисты рецептора эндотелина ETA	Фаза II
Уденафил	Dong-A/ Falk Pharma	Ингибиторы фосфодиэстеразы V (PDE5A)	Фаза II
Аторвастатин кальция/ лосартан калия	HanAll BioPharma	Антагонисты ангиотензина AT1/ ингибиторы дипептидилпептидазы IV (CD26; DPP-IV; DP-IV)/ ингибиторы редуктазы HMG-CoA/ ингибиторы экспрессии TNFSF6	Фаза I
BIA-5-1058	BIAL	Ингибиторы допамин-бета-монооксигеназы	Фаза I
CS-3150	Daiichi Sankyo		Фаза I
DSP-9599	Dainippon Sumitomo Pharma	Ингибиторы ренина	Фаза I
MK-1597	Actelion/ Merck & Co.	Ингибиторы ренина	Фаза I
MK-4618	Merck & Co.		Фаза I

Лекарства, разрабатываемые для лечения гипертензии			
MK-5478	Merck & Co.		Фаза I
MK-7145	Merck & Co.		Фаза I
MK-8266	Merck & Co.		Фаза I
MK-8457	Merck & Co.		Фаза I
MP-157	Mitsubishi Tanabe Pharma	Агонисты ангиотензина AT2	Фаза I
MT-3995	Mitsubishi Tanabe Pharma	Антагонисты минералокортикоидного рецептора (MR)	Фаза I
Мироденафила гидрохлорид	SK Chemicals	Ингибиторы фосфодиэстеразы V (PDE5A)	Фаза I
NV-04	Novogen	Антиоксиданты	Фаза I
Нифедипин/ кандесартана цилексетил	Bayer	Антагонисты ангиотензина AT1/ блокаторы кальциевых каналов/ антиоксиданты	Фаза I
QGC-001	Quantum Genomics	Ингибиторы глутамиламинопептидазы (аминопептидазы A)	Фаза I
RDX-5791	Ardelyx	Ингибиторы обмена Na+/H+ 3 типа (NHE-3)	Фаза I
TAK-272	Takeda	Ингибиторы ренина	Фаза I
TAK-591	Takeda	Ингибиторы ангиотензина AT2	Фаза I
VTP-27999	Vitae Pharmaceuticals	Ингибиторы ренина	Фаза I
Вазомера	PhaseBio	Агонисты VPAC2 (VIP2)	Фаза I

(42) Антагонисты вазопрессина, такие как толваптан;

(43) Сенсибилизаторы кальциевых каналов, такие как левосимендан, или активаторы, Такие как никорандил;

(44) Ингибиторы PDE-3, такие как амринон, милринон, эноксимон, веснаринон, пимобендан, олпринон;

(45) Активаторы аденилатциклазы, такие как колфорсина дапропата гидрохлорид;

(46) Положительные инотропные агенты, такие как дигоксин и метилдигоксин; метаболические кардиотонические агенты, такие как убидекаренон; натрийуретические пептиды головного мозга, такие как несиритид;

(47) Лекарства, разрабатываемые в настоящее время для лечения сердечной недостаточности:

Лекарства, разрабатываемые для лечения сердечной недостаточности			
Буциндолола гидрохлорид	ARCA	Антагонисты бета-адренорецептора	Предварительно зарегистрирован
Алискирена гемифумарат	Novartis	Ингибиторы ренина	Фаза III
Карбоксимальтоза железа	Vifor		Фаза III
LCZ-696	Novartis	Антагонисты ангиотензина AT1/ ингибиторы неприлизина (энкефалиназы, нейтральной эндопептидазы, NEP)	Фаза III
Нейрегулин-1	Zensun		Фаза III
Олмесартана медоксомил	Tohoku University	Антагонисты ангиотензина AT1	Фаза III
C3BS-CQR-1	Cardio3 BioSciences		Фаза II/III
Myocell	Bioheart		Фаза II/III
Серелаксин	Novartis		Фаза II/III
AAV1/SERCA2a	AmpliPhi Biosciences/ Celladon/ Mount Sinai School of Medicine		Фаза II
Альбиглютид	GlaxoSmithKline	Агонисты рецептора GLP-1	Фаза II
Аллогенные мезенхимальные клетки-предшественники	Mesoblast		Фаза II
AlsterMACS	Miltenyi Biotec		Фаза II
BAY-94-8862	Bayer	Антагонисты минералокортикоидного рецептора (MR)	Фаза II
COR-1	Corimmun		Фаза II

Лекарства, разрабатываемые для лечения сердечной недостаточности			
CXL-1020	Cardioxyl Pharmaceuticals	Доноры оксида азота	Фаза II
Цендеритид	Nile Therapeutics	Активаторы гуанилатциклазы	Фаза II
Эндометриальные регенеративные клетки	ERCell/ Medistem		Фаза II
JNJ-39588146	Johnson & Johnson		Фаза II
Омекамтива мекарбил	Amgen/ Cytokinetics	Активаторы сердечного миозина	Фаза II
PL-3994	Palatin Technologies	Агонисты рецептора предсердного натрийуретического пептида A (NPR1; гуанилатциклазы A)	Фаза II
Remestemcel-L	Osiris		Фаза II
TRV-120027	Trevena	Лиганды рецептора ангиотензина AT1	Фаза II
Урокортин 2	Neur°Crine Biosciences	Агонисты CRF2	Фаза II
AAV6-CMV-SERCA2a	Imperial College		Фаза I/II
Анакинра	National Institutes of Health (NIH)	Антагонисты рецептора IL-1	Фаза I/II
LipiCell	Bioheart/ Instituto de Medicina Regenerativa		Фаза I/II
ALD-201	Cytomedix/ Texas Heart Institute		Фаза I
BAY-1021189/верицигуат	Bayer		Фаза I I
BAY-1067197	Bayer	Агонисты рецептора аденина	Фаза I
BAY-86-8050	Bayer	Лекарства, действующие на рецепторы вазопрессина (AVP)	Фаза I
BIA-5-1058	BIAL	Ингибиторы допамин-бета-монооксигеназы	Фаза I
CSCs	University of Louisville		Фаза I
Генетически родственный	VasoGenix		Фаза I

Лекарства, разрабатываемые для лечения сердечной недостаточности			
кальцитонину пептид			
JVS-100	Juventas Therapeutics		Фаза I
Myocell SDF-1	Bioheart		Фаза I
Миобласт	Advanced Cell Technology (ACT)		Фаза I
RO-1160367	Serodus	Антагонисты 5-HT4	Фаза I
Рекомбинантный человеческий глиальный фактор роста 2	Acorda/ Vanderbilt University		Фаза I
[18F]LMI-1195	Lantheus Medical Imaging		Фаза I
677950	Kyoto Prefectural University of Medicine		Фаза I

(48) Лекарства, разрабатываемые в настоящее время для лечения легочной гипертензии:

Лекарства, разрабатываемые для лечения легочной гипертензии			
Иматиниба мезилат	Novartis	Ингибиторы белка резистентности рака молочной железы (BCRP; ABCG2)/ ингибиторы киназы Abl/ ингибиторы ангиогенеза/ ингибиторы киназы Bcr-Abl/ ингибиторы CSF1R (c-FMS)/ ингибиторы KIT (C-KIT)/ инициаторы апоптоза/ ингибиторы PDGFR-альфа/ ингибиторы PDGFR-бета/ ингибиторы путей передачи сигналов	Предварительно зарегистрирован
Трепростинила диэтаноламин	United Therapeutics	Аналоги простациклина	Предварительно зарегистрирован
GSK-1325760A	GlaxoSmithKline		Фаза III
Мацитентан	Actelion	Антагонисты рецептора эндотелина ETA/ антагонисты рецептора эндотелина ETB	Фаза III
Риоцигуат/	Bayer	Активаторы гуанилатциклазы	Одобрен в 2013

Лекарства, разрабатываемые для лечения легочной гипертензии			
адемпас			
Селексипаг	Actelion/ Nippon Shinyaku	Агонисты простаноида IP	Фаза III
Уденафил	Dong-A	Ингибиторы фосфодиэстеразы V (PDE5A)	Фаза III
L-Цитруллин	Nat Heart, Lung, and Blood Institute/ Vanderbilt University		Фаза II/III
BQ-123	Brigham & Women's Hospital	Антагонисты рецептора эндотелина ETA	Фаза II
Циклетанин	Gilead		Фаза II
Фазудила гидрохлорид	Asahi Kasei	Ингибиторы киназы Rho/ сенсибилизаторы к кальцию	Фаза II
Нилотиниба гидрохлорида моногидрат	Novartis	Ингибиторы киназы Bcr-Abl/ инициаторы апоптоза/ ингибиторы путей передачи сигналов	Фаза II
PRX-08066	Clinical Data	Антагонисты 5-HT2B	Фаза II
Тергурид	ErgoNex Pharma	Антагонисты 5-HT2A/ антагонисты 5-HT2B / агонисты ауторецептора допамина/ частичные агонисты рецептора допамина D2/ ингибиторы секреции пролактина	Фаза II
Тезосентан динатрия	Actelion	Антагонисты рецептора эндотелина ETA/ антагонисты рецептора эндотелина ETB	Фаза II
Анакинра	Virginia Commonwealth University (VCU)	Антагонисты рецептора IL-1	Фаза I/II
Симвастатин	Imperial College	Агенты, повышающие уровни холестерина HDL/ ингибиторы редуктазы HMG-CoA	Фаза I/II
99mTC-PulmoBind	Montreal Heart Institute (MHI)		Фаза I

Лекарства, разрабатываемые для лечения легочной гипертензии			
APD-811	Arena	Агонисты простаноида IP	Фаза I
Сорафениб	Bayer	Ингибиторы киназы Raf B/ ингибиторы киназы Raf C/ ингибиторы ангиогенеза/ ингибиторы Flt3 (FLK2/STK1)/ ингибиторы VEGFR-1 (Flt-1)/ ингибиторы KIT (C-KIT)/ ингибиторы VEGFR-2 (FLK-1/KDR)/ ингибиторы VEGFR-3 (FLT4)/ ингибиторы PDGFR-бета/ ингибиторы RET/ ингибиторы путей передачи сигналов	Фаза I
Триплеластат	Proteo Biotech	Ингибиторы эластазы	Фаза I

(49) Лекарства, разрабатываемые в настоящее время для лечения женской половой дисфункции:

Лекарства, активно разрабатываемые для лечения женской половой дисфункции			
Алпростадил	Apricus Biosciences/ VIVUS		Фаза III
Прастерон	Endoceutics/ Monash University	Ингибиторы экспрессии HSD11B1	Фаза III
Тестостерон, трансдермальный гель	BioSante	Агонисты рецептора андрогена	Фаза III
Бремеланотид	Palatin Technologies	Агонисты рецептора меланокортина MC3/ агонисты рецептора меланокортина MC4	Фаза II
Pill-Plus	Pantarhei Bioscience		Фаза II
Тестостерон MDTS	Acrux	Агонисты рецептора андрогена	Фаза II

Лекарства, активно разрабатываемые для лечения женской половой дисфункции			
Эстрадиол/ тестостерон	BioSante	Агонисты рецептора эстрогена (ER)/ агонисты рецептора андрогена	Фаза I
LGD-2941	Ligand	Селективные модуляторы рецептора андрогена (SARM)	Фаза I
Лидокаин/ гепарин	Urigen		Фаза I
Токсин онаботулина А	Allergan		Фаза I

(50) Лекарства, используемые для лечения эректильной дисфункции, такие как алпростадил, авиптадил, фентоламина мезилат, виагра, алпростадил;

(51) Лекарства, разрабатываемые в настоящее время для лечения мужской половой дисфункции:

Лекарства, активно разрабатываемые для лечения эректильной дисфункции			
Флувастатин натрия	Novartis	Инициатора апоптоза/ ингибиторы редуктазы HMG-CoA	Фаза III
Лоденафила карбонат	Cristalia	Ингибиторы фосфодиэстеразы V (PDE5A)	Фаза III
EFLA-400	Chonbuk National University Hospital		Фаза II/III
Апоморфина гидрохлорид	Vectura	Агонисты допамина D2	Фаза II
LY-900010	Lilly	Ингибиторы фосфодиэстеразы V (PDE5A)/ Селективные модуляторы рецептора андрогена (SARM)	Фаза II

Лекарства, активно разрабатываемые для лечения эректильной дисфункции			
Нитроглицерин	Futura Medical		Фаза II
RX-10100	Rexahn	Лекарства, действующие на допаминергическую трансмиссию/ лекарства, действующие на серотонергическую трансмиссию	Фаза II
YHD-1023	Yuhan		Фаза II
INT-007	IntelGenx		Фаза I
LY-2452473	Lilly	Селективные модуляторы рецептора андрогена (SARM)	Фаза I
hMaxi-K	Albert Einstein College of Medicine/ Ion Channel Innovations/ Mount Sinai School of Medicine		Фаза I
KH-204	KMSI		Клинический

(51) Лекарства, разрабатываемые для лечения апноэ сна:

Лекарства, разрабатываемые для лечения апноэ сна			
CX-1739	Cortex	Модуляторы рецептора AMPA	Фаза II
Фентермин/ топирамат	VIVUS	Антагонисты AMPA/ антагонисты каината/ блокаторы натриевых каналов/ ингибиторы карбоангидразы типа II	Фаза II
AVE-0118	Sanofi	Блокаторы калиевых каналов	Фаза I

Suvorexant	Merck & Co.	Антагонисты рецептора орексина	Фаза I

(52) Лекарства, разрабатываемые в настоящее время для лечения метаболического синдрома:

Антигиперлипидемические лекарства, активно разрабатываемые для лечения пациентов с метаболическим синдромом			
GFT-505	Genfit	Агонисты PPAR-альфа/ агонисты PPAR-дельта	Фаза II
MBX-8025	Metabolex	Агонисты PPAR-дельта	Фаза II
Питавастатин кальция	Kowa	Усилители экспрессии APOA1/ ингибиторы редуктазы HMG-CoA/ ингибиторы экспрессии SPP1 (остеопонтина)	Фаза I

(53) Лекарства против ожирения:

Лекарства, выпускаемые для лечения ожирения			
Метамфетамина гидрохлорид (дезоксин)	Abbott	Норадренергический агонист альфа- и бета-адренорецептора	1943 (США)
Амфепрамона гидрохлорид (тенуат)	Sanofi	Норадренергический стимулятор высвобождения	1959 (США)
Фентермин (ионамин)	UCB Celltech	Норадренергический стимулятор высвобождения	1959 (США)
Бензфетамина гидрохлорид (дидрекс)	Pfizer	Норадренергический стимулятор высвобождения	1960 (США)

Фендиметразина тертрат (бонтрил, прелу-2, плегин)	Pfizer	Норадренергический стимулятор высвобождения	1961 (США)
Мазиндол (саноpекс)	Novartis	Норадренергический ингибитор обратного захвата	1973 (США)
Орлистат (ксеникал)	Roche	Ингибитор липазы поджелудочной железы	1998 (Новая Зеландия)

(54) Лекарства, используемые для лечения болезни Альцгеймера: например, ингибиторы холинэстеразы, предписанные для легкой и умеренной болезни Альцгеймера, включая Razadyne® (галантамин), Exelon® (ривастигмин) и Aricept® (донепезил), Cognex® (такрин); Namenda® (мемантин), антагонист N-метил-D-аспартата (NMDA) и Aricept®, которые назначают для лечения умеренной и тяжелой болезни Альцгеймера; витамин Е (антиоксидант).

(55) Антидепрессанты: трициклические антидепрессанты, такие как амитриптилин (Elavil®), дезипрамин (Norpramin®), имипрамин (Tofranil®), амоксапин (Asendin®), нортриптилин; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), такие как пароксетин (Paxil®), флуоксетин (Prozac®), сертралин (Zoloft®) и цитралопрам (Celexa®); и другие, такие как доксепин (Sinequan®) и тразодон (Desyrel®); SNRI (например, венлафаксин и ребоксетин); допаминергические антидепрессанты (например, бупропион и аминептин).

(56) Нейропротекторные агенты: например, мемантин, L-допа, бромокриптин, перголид, талипексол, прамипексол, каберголин, нейропротекторные агенты, исследуемые в настоящее время, включая антиапоптотические лекарства (CEP 1347 и CTCT346), лазароиды, биоэнергетики, антиглутаматергические агенты и допаминовые рецепторы. Другие нейропротекторные агенты, прошедшие клинические испытания, представляют собой, например, ингибиторы моноаминоксидазы В селегилин и разагилин, агонисты допамина и обогащающий митохондриальный комплекс I кофермента Q10.

(57) Антипсихотические лекарства: например, зипрасидон (Geodon™), рисперидон (Risperdal™) и оланзапин (Zyprexa™).

Наборы

[00269] Соединения и фармацевтические препараты, описанные в настоящем документе, могут быть включены в набор. Набор может содержать одну или несколько доз двух или более агентов, каждый из которых упакован или составлен в препарат по отдельности, или одну или нескольких доз двух или более агентов, упакованных или составленных в препарат в комбинации. Таким образом, один или более агентов могут находиться в первом контейнере, и набор может необязательно содержать один или более агентов во втором контейнере. Контейнер или контейнеры помещают в упаковку, и упаковка может необязательно содержать инструкции по введению или дозировке. Наборе может содержать дополнительные компоненты, такие как шприцы или другие средства для введения агентов, а также разбавители или другие средства для составления препарата. Следовательно, наборы могут содержать: а) фармацевтическую композицию, содержащую соединение, описанное в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель, среду или разбавитель; и б) контейнер или упаковку. Наборы могут необязательно содержать инструкции, описывающие способ применения фармацевтических композиций в одном или более способах, описанных в настоящем документе (например, для предупреждения или лечения одного или более заболеваний и расстройств, описанных в настоящем документе). Набор может необязательно содержать вторую фармацевтическую композицию, содержащую один или более дополнительных агентов, описанных в настоящем документе, для применения при совместной терапии, фармацевтически приемлемый носитель, среду или разбавитель. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в настоящем документе, и вторая фармацевтическая композиция, содержащаяся в наборе, могут быть необязательно смешаны в одной фармацевтической композиции.

[00270] Набор содержит контейнер или упаковку для фармацевтических композиций и может также содержать контейнеры с делениями, такие как бутылка с делениями или пакет из фольги с делениями. Контейнер может представлять собой, например, бумажную или картонную коробку, стеклянную или пластиковую бутылку или банку, закрываемый пакет (например, для «запаса» таблеток, помещаемых в другой контейнер) или блистерную упаковку с отдельными дозами для выдавливания из упаковки в соответствии с терапевтической схемой. Возможно, что для продажи единичной лекарственной формы может быть использовано более одного контейнера вместе с разовой упаковкой. Например, таблетки могут содержаться в бутылке, которая, в свою очередь, находится в коробке.

[00271] Пример набора представляет собой так называемая блистерная упаковка. Блистерные упаковки хорошо известны в упаковочной промышленности, и

широко используют для упаковки фармацевтических единичных лекарственных форм (таблетки, капсулы и т.п.). Блистерные упаковки обычно состоят из листа относительно жесткого материала, покрытого фольгой из предпочтительно прозрачного пластикового материала. В процессе упаковки в пластиковой фольге формируют выемки. Выемки имеют размер и форму отдельных таблеток или капсул, подлежащих упаковыванию, или могут иметь размер и форму, обеспечивающую возможность упаковки нескольких таблеток и/или капсул. Затем таблетки или капсулы помещают в выемки, соответственно, и приклеивают к пластиковой фольге лист относительно жесткого материала с той стороны фольги, которая противоположна направлению, в котором сформированы выемки. В результате таблетки или капсулы становятся запечатанными по отдельности или запечатанными вместе, по желанию, в выемках между пластиковой фольгой и указанным листом. Прочность листа предпочтительно является такой, чтобы таблетки или капсулы моглы быть вынуты из блистерной упаковки посредством надавливания рукой на выемку с образованием отверстия в листе в месте выемки. Таблетка или капсула может затем быть вынута через указанное отверстие.

[00272] Может быть желательно предоставить письменную памятку, содержащую информацию и/или инструкции для врача, фармацевта или субъекта относительно того, когда должно быть принято лекарство. «Суточная доза» может представлять собой одну таблетку или капсулу, или несколько таблеток или капсул, которые следует принять в данный день. Если набор содержит отдельные композиции, то суточная доза одной или более композиций набора может состоять из одной таблетки или капсулы, а суточная доза другой одной или более композиций набора может состоять из нескольких таблеток или капсул. Набор может иметь форму дозатора, предназначенного для дозирования суточных доз по одной за раз в порядке их предполагаемого применения. Дозатор может быть оснащен памяткой, чтобы дополнительно облегчить соблюдение режима. Пример такой памятки представляет собой механический счетчик, который указывает количество отмеренных суточных доз. Другой пример такой памятки представляет собой запоминающее устройство в виде микрочипа, питающегося от батарейки, подключенное к жидкокристаллическому индикатору или напоминателю со звуковым сигналом, который, например, считывает дату последней принятой суточной дозы и/или напоминает о времени приема следующей дозы.

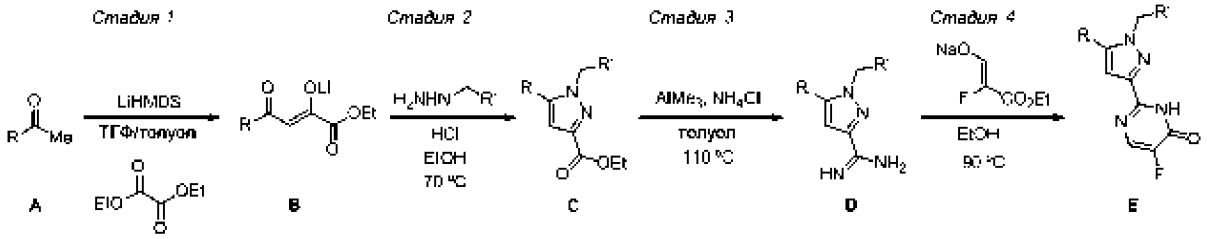
ПРИМЕРЫ

[00273] Все ссылки, приведенные в Примерах, включены в настоящий документ посредством ссылки. При использовании в настоящем документе все

сокращения, символы и обозначения соответствуют используемым в современной научной литературе. См., например, Janet S. Dodd, ред., The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors, 2-ое изд., Вашингтон, округ Колубмия: American Chemical Society, 1997, в полном объеме включенную в настоящий документ посредством ссылки.

Пример 1: Синтез Соединений Таблицы 1A, Таблицы 1B, Таблицы IC и Таблицы ID.

Общий способ A



Стадия 1:

Получение дион-енолята: К раствору кетона **A** в ТГФ, охлажденному до –78 °C, через шприц по каплям добавляли LiHMDS (например, 0,9 экв., 1,0 M в толуоле). Реакционную смесь оставили нагреваться до 0 °C, затем добавили диэтилоксалат (1,2 экв.). Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре до завершения реакции (например, определенного при помощи анализа ТСХ или ЖХ/МС). После завершения реакции (как правило, реакция протекает за 45 минут) полученный дион-енолят **B** использовали в этом виде на Стадии 2, т.е. на стадии циклизации, без дополнительной очистки.

Стадия 2:

Получение пиразола: Дион-енолят **B** разбавили этанолом, а затем добавили HCl (например, 3 экв., 1,25 M раствор в этаноле) и арилгидразин-гидрат (например, 1,15 экв.). Реакционную смесь нагревали до 70 °C и перемешивали при этой температуре до завершения циклизации (например, определенного при помощи анализа ЖХ/МС, обычно 30 минут). После завершения реакции реакционную смесь осторожно обработали твердым бикарбонатом натрия (например, 4 экв.) и разбавили дихлорметаном и водой. Слои разделили, а водный слой дополнительно разбавили водой, а затем экстрагировали дихлорметаном (3x). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Затем очистили полученный пиразол **C** хроматографией на SiO_2, используя подходящий градиент EtOAc в гексанах.

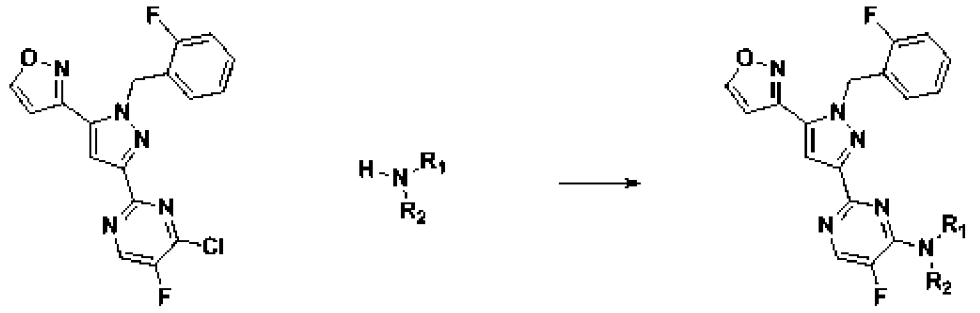
Стадия 3:

Получение амидина: К суспензии NH_4Cl (например, 5 экв.) в толуоле, охлажденной до 0 °C, через шприц по каплям добавили $AlMe_3$ (например, 5 экв., 2,0 М раствор в толуоле). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре до прекращения выделения пузырьков. К реакционной смеси 1 частью добавили пиразол **C**, нагрели до 110 °C и перемешивали при этой температуре до завершения реакции (например, определенного при помощи анализа ТСХ или ЖХ/МС). После завершения реакции реакционную смесь охладили, обработали избытком метанола и энергично перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Густую суспензию отфильтровали, а полученный твердый осадок на фильтре промыли метанолом. Фильтрат концентрировали in vacuo, а полученное твердое вещество повторно суспендировали в смеси растворителей этилацетат : изопропиловый спирт = 5:1. Затем реакционную смесь обработали насыщенным раствором карбоната натрия и перемешивали в течение 10 минут, затем разделили слои. Водный слой экстрагировали смесью растворителей этилацетат : изопропиловый спирт = 5:1 (3x), а объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором. Затем органические слои высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. Полученный амидин **D** использовали в этом виде на следующих стадиях без дополнительной очистки.

Стадия 4:

Получение пиримидона: Амидин **D** суспендировали в этаноле и энергично перемешивали при 23 °C до полного растворения. Затем реакционную смесь обработали 3-этокси-2-фтор-3-оксопроп-1-ен-1-олатом натрия (например, 3 экв.) и присоединили к колбе обратный холодильник. Реакционную смесь поместили на предварительно нагретую масляную баню при температуре 90 °C и перемешивали до полного расходования исходного материала, наблюдаемого по ЖХ/МС (время реакции обычно составляло 1 час). Содержимое охладили до 23 °C и подкислили реакционную смесь при помощи HCl (например, 3 экв., 1,25 М раствор в EtOH). Смесь перемешивали в течение 30 минут и удалили большую часть растворителя in vacuo. Содержимое повторно суспендировали в смеси эфира и воды (1:1) и перемешивали полученную суспензию в течение 20 минут. Суспензию отфильтровали под вакуумом, а твердый остаток на фильтре промыли дополнительным количеством воды и эфира и высушили под высоким вакуумом в течение ночи. Полученный пиримидон **E** использовали в этом виде на следующих стадиях без дополнительной очистки.

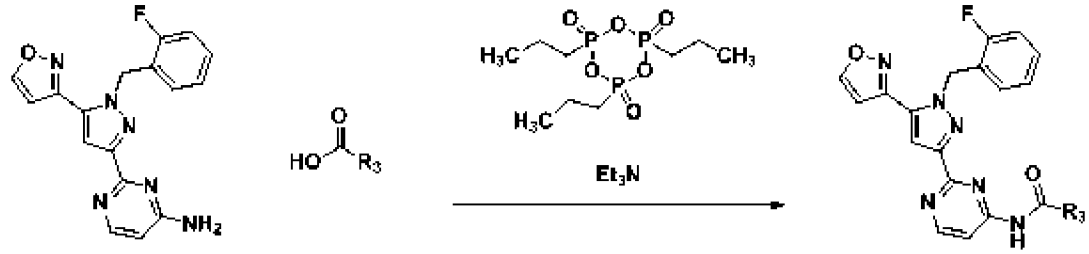
Общий способ B



Промежуточное соединение 1

[00274] Раствор аминонуклеофила (3 экв.), триэтиламина (10 экв.) и **Промежуточного соединения 1** (1 экв.) перемешивали в смеси диоксана и воды (соотношение 2:1) при 90 °C до полного расходования исходного материала, наблюдаемого по ЖХ/МС. Раствор разбавили 1 н. водным раствором хлористоводородной кислоты и дихлорметаном. Затем слои разделили и экстрагировали водный слой дихлорметаном. Органические слои объединили, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. В результате очистки получили желаемый продукт.

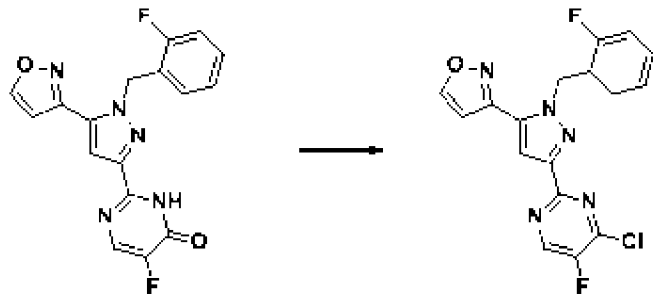
Общий способ C



Промежуточное соединение 2

Смесь **Промежуточного соединения 2** (это промежуточное соединение описано в опубликованной ранее заявке на патент WO2012/3405 A1; 1 эквивалент) и карбоновой кислоты (1,1 эквивалент) в *N,N*-диметилформамиде обработали триэтиламином (4 эквивалента), затем 50% раствором пропилфосфонового ангидрида в этилацетате (T3P, 1,4 эквивалента). Реакционную смесь нагревали до 80 °C в течение 24 ч, после чего реакционную смесь разбавили водой и 1 н. раствором хлористоводородной кислоты. Содержимое экстрагировали дихлорметаном, затем этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. В результате очистки получили желаемый продукт.

Синтез промежуточного соединения 1



Промежуточное соединение 1

Суспензию 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)--пиримидин-4-ола (полученного по общему способу A с использованием 1-(изоксазол-3-ил)этанона на стадии 1 и 2-фторбензилгидразина на стадии 2, 11,5 г, 32,4 ммоль, 1 экв.) в фосфорилтрихлориде (60,3 мл, 647 ммоль, 20 экв.) нагревали при 60 °C в течение 3 часов. Раствор охладили до 23 °C и по частям, за 15 минут вылили в ледяную воду (800 мл) при перемешивании. После завершения добавления содержимое перемешивали еще 15 минут и разбавили дихлорметаном (500 мл). Слои разделили и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 200 мл). Органические слои высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo с получением **Промежуточного соединения 1** (12,5 г, выход 103%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,11 (д, 1 H), 9,04 (с, 1 H), 7,71–7,68 (м, 1 H), 7,37–7,30 (м, 2 H), 7,25–7,20 (м, 1 H), 7,12 (т, 1 H), 6,92 (тд, 1 H), 5,95 (с, 2 H).

Соединение I-248

Смесь **Промежуточного соединения 1** (48 мг, 1 экв.), (R)-3-метил-2-((метиламино)метил)бутановой кислоты, (99 мг, соль ТФК, 3 экв.) и триэтиламина (0,177 мл, 10 экв.) нагревали до 100 °C в виде раствора в диоксане/воде (2:1) в течение 20 часов, следуя Общему способу B. Содержимое обработали 3 н. раствором HCl и разделили между 1:1 смесью дихлорметана и воды. Слои разделили, а водный слой обработали небольшим количеством хлорида натрия. Затем водный слой экстрагировали дихлорметаном (x3), а органические части объединили и промыли насыщенным солевым раствором. Смесь высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-248** (20 мг, 93%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8,74 (д, 1 H), 8,09 (д, 1 H), 7,38 (с, 1 H), 7,29–7,23 (м, 1 H), 7,10–7,05 (м, 1 H), 7,02 (тд, 1 H), 6,87–6,83 (м, 1 H), 6,83 (д, 1 H), 5,98–5,89 (м, 2 H), 4,15 (дд, 1 H), 3,81 (дд, 1 H), 3,33 (д, 3 H), 2,72–2,65 (м, 1H), 1,94 (дк, 1 H), 1,09 (д, 3 H), 1,01 (д, 3 H).

Соединение I-250

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 1-((метиламино)метил)циклопропанкарбоновую кислоту (в виде соли ТФК), содержимое нагревали до 100 °C в течение 20 часов, и при выделении продукта водный слой обрабатывали хлоридом натрия. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-250** (40 мг, 54%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8,74 (д, 1 H), 8,07 (д, 1 H), 7,36 (с, 1 H), 7,29–7,23 (м, 1 H), 7,11–7,05 (м, 1 H), 7,03 (тд, 1 H), 6,88 (д, 1 H), 6,85 (тд, 1 H), 5,93 (с, 2 H), 4,14 (с, 2 H), 3,35 (д, 3 H), 1,30–1,25 (м, 2 H), 1,07–1,03 (м, 2 H).

Соединение I-252

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-этил-2-((метиламино)метил)бутановую кислоту (в виде соли ТФК), содержимое нагревали при 100 °C в течение 20 часов, и при выделении продукта водный слой обрабатывали хлоридом натрия. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-252** (33 мг, 39%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,80 (д, 1 H), 8,25 (д, 1 H), 7,50 (с, 1 H), 7,32–7,26 (м, 1 H), 7,12–7,06 (м, 1 H), 7,04 (т, 1 H), 6,94 (т, 1 H), 6,91 (д, 1 H), 5,97 (с, 2 H), 4,20 (с, 2 H), 3,46 (д, 3 H), 1,86–1,77 (м, 2 H), 1,68 (дк, 2 H), 0,91 (т, 6 H).

Соединение I-253

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*S*)-3-метил-2-((метиламино)метил)бутановую кислоту (в виде соли ТФК), содержимое нагревали при 100 °C в течение 20 часов, и при выделении продукта водный слой обрабатывали хлоридом натрия. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-253** (26 мг, 64%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,74 (д, 1 H), 8,08 (д, 1 H), 7,37 (с, 1 H), 7,28–7,22 (м, 1 H), 7,10–7,05 (м, 1 H), 7,02 (т, 1 H), 6,84 (т, 1 H), 6,82 (д, 1 H), 5,97–5,88 (м, 2 H), 4,15 (дд, 1 H), 3,79 (дд, 1 H), 3,32 (д, 3 H), 2,70–2,64 (м, 1 H), 1,93 (дк, 1 H), 1,08 (д, 3 H), 1,01 (д, 3 H).

Соединение I-260

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-бензилпиперидин-4-карбоновую кислоту, содержимое нагревали до 100 °C в течение 20 часов, и при выделении продукта водный слой обрабатывали хлоридом натрия. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого **Соединения I-260** (26 мг, 64%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,74 (д, 1 H), 8,11 (д, 1 H), 7,41 (с, 1 H), 7,29–7,22 (м, 3 H), 7,22–7,15 (м, 3 H), 7,11–7,06 (м, 1 H), 7,05–7,00 (м, 1 H), 6,91 (д, 1 H), 6,84–6,79 (м, 1 H), 5,96 (с, 2 H), 4,57 (д, 2 H), 3,29–3,23 (м, 2 H), 2,90 (с, 2 H), 2,19 (д, 2 H), 1,68 - 1,61 (м, 2 H).

Соединение I-262

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали этил-2-метилпиперидин-2-карбоксилат, содержимое нагревали до 100 °C в течение 19 часов, и при выделении продукта водный слой обрабатывали хлоридом натрия. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 5-75% ацетонитрила в воде, с получением желаемого соединения, **Соединения I-262** (1,1 мг, 8%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,82 (д, 1 H), 8,33 (д, 1 H), 7,47 (с, 1 H), 7,32–7,26 (м, 1 H), 7,12–7,07 (м, 1 H), 7,05 (т, 1 H), 6,92 (т, 1 H), 6,88 (д, 1 H), 6,03–5,95 (м, 2 H), 4,32–4,24 (м, 1 H), 3,63 (дт, 1 H), 2,14 (ддд, 1 H), 2,01–1,79 (м, 5 H), 1,76 (с, 3 H).

Соединение I-265

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-фенилпирролидин-3-карбоновую кислоту, содержимое нагревали до 100 °C в течение 24 часов, и при выделении продукта водный слой обрабатывали хлоридом натрия. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-265** (29 мг, 45%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,74 (д, 1 H), 8,11 (д, 1 H), 7,51–7,44 (м, 3 H), 7,40–7,36 (м, 2 H), 7,32–7,23 (м, 2 H), 7,12–7,06 (м, 1 H), 7,03 (т, 1 H), 6,92 (с, 1 H), 6,81 (т, 1 H), 5,96 (с, 2 H), 4,03–3,96 (м, 1 H), 3,91 (д, 1 H), 3,87 (ш с, 1 H), 3,07–3,00 (м, 1 H), 2,41–2,32 (м, 1 H).

Соединение I-267

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3,3-диметилпиперидин-2-карбоновую кислоту (в виде соли HCl), содержимое нагревали до 100 °C в течение 18 часов, и при выделении продукта водный слой обрабатывали хлоридом натрия. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-267** (15 мг, 17%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,81 (д, 1 H), 8,35 (д, 1 H), 7,57 (с, 1 H), 7,32–7,26 (м, 1 H), 7,12–7,07 (м, 1 H), 7,04 (т, 1 H), 6,94–6,90 (м, 2 H), 5,99 (с, 2 H), 4,99 (с, 1 H), 4,62 (д, 1 H), 3,86 (тд, 1 H), 2,07–1,96 (м, 1 H), 1,95–1,87 (м, 1 H), 1,81–1,75 (м, 1 H), 1,50 (д, 1 H), 1,22 (с, 3 H), 1,17 (с, 3 H).

Соединение I-269

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту (в виде соли ТФК), содержимое нагревали при 100 °C в течение 18 часов, и при выделении продукта водный слой обрабатывали хлоридом натрия.

Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-269** (11 мг, 16%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD δ 8,76 (д, 1 H), 8,08 (д, 1 H), 7,36 (с, 1 H), 7,30–7,23 (м, 1 H), 7,12–7,06 (м, 1 H), 7,04 (т, 1 H), 6,96 (д, 1 H), 6,91 (т, 1 H), 5,94 (с, 2 H), 2,53 (с, 6 H).

Соединение I-80

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали L-фенилаланин, и нагревали содержимое до 90 °C в течение 48 часов в виде раствора в ТГФ/воде (2:1). Содержимое концентрировали in vacuo, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 5-75% ацетонитрила в воде, с получением желаемого продукта, **Соединения I-80** (1,3 мг, 4%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD, MeOD) δ 8,81 (с, 1 H), 8,20 (д, 1 H), 7,51–7,48 (м, 1 H), 7,34– 7,26 (м, 3 H), 7,22 (т, 2 H), 7,17–7,03 (м, 3 H), 6,96 (с, 1 H), 6,90 (т, 1H), 6,00 (с, 2 H), 5,36–5,29 (м, 1 H), 3,48 (д, 1 H), 3,24–3,18 (м, 1 H).

Соединение I-81

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали L-триптофан, и

нагревали содержимое при 90 °C в течение 48 часов в виде раствора в ТГФ/воде (2:1). Содержимое концентрировали in vacuo, а остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 5-75% ацетонитрила в воде, с получением желаемого соединения, **Соединения I-81** (7,3 мг, 18%) в виде коричневого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,86–8,83 (м, 1 H), 8,16 (д, 1 H), 7,69 (д, 1 H), 7,33–7,27 (м, 1 H), 7,16 (д, 1 H), 7,13–7,04 (м, 4 H), 7,01–6,96 (м, 1 H), 6,95–6,88 (м, 3 H), 5,96 (с, 2 H), 5,51 (дд, 1 H), 3,74–3,67 (м, 1 H), 3,30–3,25 (м, 1 H).

Соединение I-85

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 1-аминоциклопропанкарбоновую кислоту, и нагревали содержимое при 90 °C в течение 48 часов в виде раствора в ТГФ/воде (2:1). Содержимое концентрировали in vacuo, а остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 5-95% ацетонитрила в воде, с получением желаемого соединения, **Соединения I-85** (7,3 мг, 18%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,83 (д, 1 H), 8,38 (д, 1 H), 7,47 (с, 1 H), 7,34–7,28 (м, 1 H), 7,13–7,04 (м, 2 H), 6,99–6,95 (м, 2 H), 6,02 (с, 2 H), 1,84–1,79 (м, 2 H), 1,43–1,38 (м, 2 H).

Соединение I-93

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (3-аминооксетан-3-ил)метанол, и нагревали содержимое при 170 °C в течение 15 минут в микроволновом реакторе в виде раствора в ТГФ/воде (2:1). Содержимое концентрировали in vacuo, а остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 5-75% ацетонитрила в воде, с получением желаемого соединения, **Соединения I-93** (0,6 мг, 4%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,85 (д, 1 H), 8,55 (с, 1 H), 7,69 (с, 1 H), 7,32 - 7,37 (м, 1 H), 7,09 - 7,17 (м, 3 H), 6,97 (д, 1 H), 6,01 (с, 2 H), 5,00 (с, 2 H), 3,76 (к, 4 H).

Соединение I-102

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали метил-2-амино-2-(оксетан-3-ил)ацетат, и нагревали содержимое при 100 °C в течение 42 часов в виде раствора в ТГФ/воде (2:1). Содержимое концентрировали in vacuo, а остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 5-75% ацетонитрила в воде, с получением желаемого соединения, **Соединения I-102** (0,6 мг, 2%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,80 (д, 1 H), 8,30 (д, 1 H), 7,50 (с, 1 H), 7,32–7,27 (м, 1 H), 7,12–7,03 (м, 2 H), 6,92 (т, 1 H), 6,89 (д, 1 H), 5,99 (с, 2 H), 5,23 (д, 1 H), 4,65 (т, 1 H), 4,31 (т, 1 H), 3,83–3,74 (м, 2 H), 3,02 (дтд, 1 H).

Соединение I-109

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что аминный реагент не использовали, вместо триэтиламина использовали DBU, и нагревали содержимое при 100 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (2:1). Содержимое концентрировали in vacuo, а остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 5-75% ацетонитрила в воде, с получением желаемого соединения, **Соединения I-109** (7 мг, 35%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,84 (д, 1 H), 8,26 (д, 1 H), 7,67 (с, 1 H), 7,25–7,28 (м, 1 H), 7,14–7,05 (м, 2 H), 7,02 (д, 1 H), 7,01– 6,97 (м, 1 H), 6,03 (с, 2 H), 3,79 (т, 2 H), 3,56–3,47 (м, 4 H), 2,56–2,50 (м, 2 H), 1,99 (квинтет, 2 H), 1,80–1,73 (м, 2 H), 1,72 - 1,61 (м, 4 H).

Соединение I-108

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали D-триптофан, и нагревали содержимое при 100 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (2:1). Содержимое обработали 3 н. раствором HCl, растворитель удалили in vacuo, а полученное твердое вещество промыли H_2O, затем очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 5-75% ацетонитрила в воде, с получением желаемого соединения, **Соединения I-108** (3,5 мг, 16%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,85 (д, 1 H), 8,16 (д, 1 H), 7,69 (д, 1 H), 7,33–7,27 (м, 1 H), 7,17 (д, 1 H), 7,13–7,05 (м, 4 H), 7,01–6,96 (м, 1 H), 6,95–6,89 (м, 3 H), 5,97 (с, 2 H), 5,50 (дд, 1 H), 3,70 (дд, 1 H), 3,28 (д, 1 H).

Соединение I-116

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали D-фенилаланин, и нагревали содержимое до 100 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (2:1). Содержимое обработали 3 н. раствором HCl, растворитель удалили in vacuo, а полученный остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 5-75% ацетонитрила в воде, с получением желаемого соединения**, Соединения I-116 (**25 мг, 61%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD, MeOD) δ 8,77 (с, 1 H), 8,13 (д, 1 H), 7,43 (с, 1 H), 7,31 (д, 2 H), 7,28–7,18 (м, 3 H), 7,16–7,11 (м, 1 H), 7,09–7,03 (м, 1 H), 7,01 (т, 1 H), 6,91 (с, 1 H), 6,85 (т, 1 H), 5,94 (с, 2 H), 5,26 (дд, 1 H), 3,45 (дд, 1 H), 3,19 (дд, 1 H).

Соединение I-117

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали L-фенилглицин, и нагревали содержимое до 100 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (2:1). Содержимое обработали 3 н. раствором HCl, растворитель удалили in vacuo, а полученное твердое вещество очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 5-75% ацетонитрила в воде, с получением желаемого соединения, **Соединения I-117** (26 мг, 63%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,81 (с, 1 H), 8,29 (д, 1 H), 7,61 (д, 2 H), 7,52 (с, 1 H), 7,46–7,36 (м, 3 H), 7,27 (к, 1 H), 7,10–7,05 (м, 1 H), 7,03 (т, 1 H), 6,95–6,90 (м, 2 H), 6,02 (с, 1 H), 5,97 (с, 2 H).

Соединение I-118

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали D-фенилглицин, и нагревали содержимое до 100 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (2:1). Содержимое обработали 3 н. раствором HCl, растворитель удалили in vacuo, а полученное твердое вещество очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 5-75% ацетонитрила в воде, с получением желаемого соединения, **Соединения I-118** (22 мг, 53%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,81 (с, 1 H), 8,30 (д, 1 H), 7,60 (д, 2 H), 7,53 (с, 1 H), 7,46–7,37 (м, 3 H), 7,28 (к, 1 H), 7,11–7,06 (м, 1 H), 7,04 (т, 1 H), 6,96–6,91 (м, 2 H), 6,02 (с, 1 H), 5,99 (с, 2 H).

Соединение I-142

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали N-метилфенилглицин, и нагревали содержимое до 100 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (2:1). Содержимое обработали 3 н. раствором HCl, растворитель удалили in vacuo, а полученное твердое вещество очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 5-75% ацетонитрила в воде, с получением желаемого соединения (15 мг, 52%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8,80 (д, 1 H), 8,45–8,39 (м, 1 H), 7,58–7,55 (м, 1 H), 7,50–7,44 (м, 5 H), 7,34–7,27 (м, 1 H), 7,14–7,04 (м, 2 H), 7,00–6,94 (м, 1 H), 6,90 (д, 1 H), 6,61–6,55 (м, 1 H), 6,02 (с, 2 H), 3,25–3,20 (м, 3 H).

Соединение I-120

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 1-(аминометил)циклопропанкарбоновую кислоту, содержимое нагревали при 100 °C в течение 22 часов, и при выделении продукта водный слой обрабатывали хлоридом натрия. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-120** (20 мг, 42%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,75 (д, 1 H), 8,05 (д, 1 H), 7,39 (с, 1 H), 7,30–7,24 (м, 1 H), 7,12–7,06 (м, 1 H), 7,03 (т, 1 H), 6,89 (д, 1 H), 6,84 (т, 1 H), 5,95 (с, 2 H), 3,88 (с, 2 H), 1,25–1,20 (м, 2 H), 1,15–1,10 (м, 2 H).

Соединение I-207

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали N-метил-L-аланин, содержимое нагревали до 100 °C в течение 22 часов, и при выделении продукта водный слой обрабатывали хлоридом натрия. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-207**(20 мг, 57%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,74 (д, 1 H), 8,16 (д, 1 H), 7,40 (с, 1 H), 7,29–7,23 (м, 1 H), 7,11–7,05 (м, 1 H), 7,02 (т, 1 H), 6,87 (д, 1 H), 6,82 (т, 1 H), 5,94 (с, 2 H), 5,10 (к, 1 H), 3,33 (д, 3 H), 1,59 (д, 3 H).

Соединение I-217

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-(аминометил)-2-этилбутановую кислоту, содержимое нагревали до 100 °C в течение 22 часов, и при выделении продукта водный слой обрабатывали хлоридом натрия. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-217** (20 мг, 50%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,76–8,72 (м, 1 H), 8,07–8,03 (м, 1 H), 7,42–7,39 (м, 1 H), 7,29–7,22 (м, 1 H), 7,11–7,04 (м, 1 H), 7,02 (т, 1 H), 6,89–6,81 (м, 2 H), 5,94 (с, 2 H), 3,91 (с, 2 H), 1,68 (к, 4 H), 0,98–0,90 (т, 6 H).

Соединение I-224 и Соединение I-225

Указанные в заголовке соединения получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-амино-5,5,5-трифтор-4-метилпентановую кислоту, содержимое нагревали до 100 °C в течение 18 часов, и при

выделении продукта водный слой обрабатывали хлоридом натрия. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 5-75% ацетонитрила в воде, с получением желаемых диастереомеров, **Соединения I-224** (3,3 мг, 7%, элюировали первым при ЖХМС) в виде белого твердого вещества, и **Соединения I-225** (2 мг, 5%, элюировали вторым при ВЭЖХ) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР для Соединения **I-224** (500 МГц, CD_3OD) δ 8,75 (д, 1 H), 8,15 (д, 1 H), 7,38 (с, 1 H), 7,29–7,24 (м, 1 H), 7,11–7,06 (м, 1 H), 7,03 (т, 1 H), 6,86 (д, 1 H), 6,83 (т, 1 H), 5,95 (с, 2 H), 4,94 (т, 1 H), 2,60 (дд, 1 H), 2,45–2,38 (м, 1 H), 1,96–1,89 (м, 1 H), 1,25 (д, 3 H).

^{1}H-ЯМР для Соединения **I-225** (500 МГц, CD_3OD) δ 8,81 (д, 1 H), 8,34 (д, 1 H), 7,58 (с, 1 H), 7,33–7,27 (м, 1 H), 7,13–7,08 (м, 1 H), 7,06 (т, 1 H), 6,99–6,92 (м, 2 H), 6,01 (с, 2 H), 5,26 (дд, 1 H), 2,53–2,42 (м, 1 H), 2,42–2,33 (м, 1 H), 2,13 (ддд, 1 H), 1,24 (д, 3 H).

Соединение I-226

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-амино-3-фтор-3-метилбутановую кислоту, содержимое нагревали до 100 °C в течение 20 часов и при выделении продукта водный слой обрабатывали хлоридом натрия. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-226** (11 мг, 42%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,75 (д, 1 H), 8,16 (д, 1 H), 7,44 (с, 1 H), 7,30–7,22 (м, 1 H), 7,11–7,06 (м, 1 H), 7,02 (т, 1 H), 6,90 (д, 1 H), 6,81 (т, 1 H), 5,95 (с, 2 H), 5,13 (д, 1 H), 1,65–1,58 (м, 3 H), 1,58–1,51 (м, 3 H).

Соединение I-227

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*S*)-2-амино-2-циклопропилуксусную кислоту, содержимое нагревали до 100 °C в течение 20 часов и при выделении продукта водный слой обрабатывали хлоридом натрия. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-227** (21 мг, 86%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8,74 (д, 1 H), 8,10 (д, 1 H), 7,37 (с, 1 H), 7,28–7,22 (м, 1 H), 7,11–7,05 (м, 1 H), 7,02 (т, 1 H), 6,85 (д, 1 H), 6,82 (т, 1 H), 5,93 (с, 2 H), 3,96 (д, 1 H), 1,38–1,28 (м, 1 H), 0,75–0,64 (м, 3 H), 0,53–0,47 (м, 1 H).

Соединение I-239

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*S*)-N-метил-2-амино-2-циклопропилуксусную кислоту, содержимое нагревали до 100 °C в течение 20 часов и при выделении продукта водный слой обрабатывали хлоридом натрия. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-239** (4 мг, 20%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,75 (д, 1 H), 8,16 (д, 1 H), 7,39 (с, 1 H), 7,26 (ддд, 1 H), 7,08 (ддд, 1 H), 7,04–7,00 (м, 1 H), 6,86 (д, 1 H), 6,82 (тд, 1 H), 5,94 (с, 2 H), 4,19 (д, 1 H), 3,48 (д, 3 H), 1,53–1,44 (м, 1 H), 0,91–0,83 (м, 1 H), 0,76–0,64 (м, 2 H), 0,44 (дк, 1 H).

Соединение I-240

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*R*)-2-амино-2-циклопропилуксусную кислоту, содержимое нагревали до 100 °C в течение 2 часов, и при выделении продукта водный слой обрабатывали хлоридом натрия. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-240** (46 мг, 93%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,74 (д, 1 H), 8,10 (д, 1 H), 7,36 (с, 1 H), 7,28–7,22 (м, 1 H), 7,07 (ддд, 1 H), 7,01 (тд, 1 H), 6,84 (д, 1 H), 6,81 (тд, 1 H), 5,93 (с, 2 H), 3,96 (д, 1 H), 1,38–1,30 (м, 1 H), 0,74–0,65 (м, 3 H), 0,52–0,47 (м, 1 H).

Соединение I-241

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*R*)-N-метил-2-амино-2-циклопропилуксусную кислоту (в виде соли ТФК), содержимое нагревали до 100 °C в течение 20 часов и при выделении продукта водный слой обрабатывали хлоридом натрия. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-241** (20 мг, 93%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,74 (д, 1 H), 8,15 (д, 1 H), 7,38 (с, 1 H), 7,28–7,22 (м, 1 H), 7,10–7,04 (м, 1 H), 7,04–6,99 (м, 1 H), 6,85 (д, 1 H), 6,82 (т, 1 H), 5,93 (с, 2 H), 4,18 (д, 1 H), 3,48 (д, 3 H), 1,53–1,44 (м, 1 H), 0,91–0,82 (м, 1 H), 0,76–0,64 (м, 2 H), 0,48–0,41 (м, 1 H).

Соединение I-90

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*S*)-индолин-2-карбоновую кислоту (1 экв.), и нагревали содержимое при 90 °C в течение 12 часов в виде раствора в ТГФ/воде (1:1), затем нагревали при 125 °C в течение 15 минут в микроволновом реакторе. При выделении продукта содержимое экстрагировали этилацетатом. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя от 5 до 95% ацетонитрила в воде с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты, с получением желаемого соединения, **Соединения I-90** (3,9 мг, выход 15%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м.д.): 9,10 - 9,21 (д, 1H), 8,61 - 8,75 (м, 1H), 8,47 - 8,57 (д, 1H), 7,49 - 7,58 (с, 1H), 7,33 - 7,41 (м, 1H), 7,22 - 7,33 (м, 4H), 7,10 - 7,20 (м, 2H), 6,98 - 7,10 (м, 1H), 5,95 (с, 2H), 5,39 - 5,53 (м, 1H), 3,64 - 3,74 (дд, 1H), 3,20 - 3,32 (дд, 2H).

Соединение I-91

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*R*)-индолин-2-карбоновую кислоту (1 экв.), и нагревали содержимое до 90 °C в течение 12 часов в виде раствора в ТГФ/воде (1:1), затем нагревали при 125 °C в течение 15 минут в микроволновом реакторе. При выделении продукта содержимое экстрагировали этилацетатом. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 5-95% ацетонитрила в воде (в 0,1% ТФК), с получением желаемого соединения, **Соединения I-91**, полученного обычным способом (1,9 мг, 7%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3CN) δ (м.д.): 8,68 - 8,75 (д, 1H), 8,35 - 8,49 (м, 2H), 7,42 -7,49 (м, 1H), 7,27 - 7,41 (м, 3H), 7,05 - 7,24 (м, 4H), 6,91 - 6,96 (м, 1H), 5,97 (с, 2H), 5,38 - 5,48 (м, 1H), 3,65 - 3,79 (дд, 1H), 3,31 - 3,44 (дд, 1H).

Соединение I-114

Очистку выполнили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя 5-75% ацетонитрила в воде, за 30 минут (с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты) с получением желаемого соединения (1,6 мг, выход 4%) в виде прозрачного маслянистого вещества. Из реакционной смеси очистили только последний элюированный диастереомер (**Соединение I-114**).

^{1}H ЯМР (500 МГц, 500 МГц, CD_3CN) δ (м.д.): 8,85 (с, 1H), 8,33 (д, 1H), 7,40 - 7,48 (м, 1H), 7,28 - 7,38 (м, 1H), 7,04 - 7,19 (м, 2H), 6,90 – 7,00 (м, 2H), 6,03 (с, 2H), 3,13 - 3,17 (м, 1H), 2,47 - 2,59 (м, 1H), 2,36 - 2,42 (м, 1H), 2,03 - 2,17 (м, 1H), 1,77 - 1,85 (м, 1H), 1,65 - 1,74 (м, 2H), 1,49 - 1,60 (м, 2H), 1,38 - 1,47 (м, 1H).

Соединение I-107

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (1*S*,2*S*,5*R*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновую кислоту (1 экв.), использовали 3 эквивалента триэтиламина, и нагревали содержимое до 70 °C в течение 14 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). При выделении продукта содержимое экстрагировали этилацетатом, высушили, отфильтровали и концентрировали с получением желаемого соединения. **Соединение I-107** (38,3 мг, выход 100%) получили в виде светлого желто-коричневого твердого вещества. Для указанного соединения очистка не потребовалась.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д.: 8,79 (с, 1 H), 8,23 (д, 1 H), 7,36-7,46 (ш с, 1 H), 7,25 - 7,31 (м, 1 H), 7,06 – 7,12 (м, 1 H), 7,01 - 7,06 (м, 1 H), 6,83 - 6,90 (м, 2 H, перекрывание 2 сдвигов), 5,96 (с, 2 H), 4,18 (дд, 1 H), 4,02 – 4,08 (м, 1 H), 1,93 - 2,02 (м, 1 H), 0,83 - 0,93 (м, 4 H).

Соединение I-129

Очистку выполнили хроматографией на силикагеле, используя от 1 до 10% метанола в дихлорметане за 30 минут, с получением Соединения I-129 (21,7 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,45 - 8,57 (м, 2H, 2 изохронных сдвига) 7,40 – 7,48 (м, 3H), 7,24 – 7,40 (м, 1H), 6,93 - 7,09 (м, 2H), 6,58 - 6,68 (м, 1H), 5,90 (с, 2H), 3,74 - 3,90 (м, 2H), 1,99 - 2,20 (м, 2H),1,70 - 1,89 (м, 4H), 1,55 - 1,69 (м, 2H).

Соединение I-124

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту (в виде соли HCl) (1,1 экв.), использовали 4 эквилвалента триэтиламина, и нагревали содержимое до 80 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). При выделении продукта содержимое экстрагировали этилацетатом. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 1-10% метанола в дихлорметане за 30 минут, с получением желаемого соединения, **Соединения I-124** в виде грязновато-белого твердого вещества (36,1 мг, выход 95%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,49 (с, 1H), 8,16 - 8,28 (д, 1H), 7,35 -7,44 (м, 1H), 7,17 - 7,26 (м, 1H), 6,95 - 7,10 (м, 2H), 6,87 (м, 1H), 6,62 (с, 1 H), 6,00 (с, 2H), 4,34 - 4,48 (м, 1H), 3,36 - 3,48 (м, 1H), 2,36 - 2,41 (м, 1H), 1,58 - 1,68 (м, 1H), 1,34 (с, 3H), 0,71 -0,81 (м, 4H).

Соединение I-143

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-метилпирролидин-3-

карбоновую кислоту (1,05 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина, и нагревали содержимое до 80 °C в течение 4 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). При выделении продукта содержимое экстрагировали этилацетатом. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 1-10% метанола в дихлорметане за 30 минут, с получением желаемого соединения, **Соединения I-143** в виде белого твердого вещества (18,9 мг, выход 48%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,45 (с, 1H), 8,12 - 8,19 (д, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,14 - 7,22 (м, 1H), 6,98 - 7,05 (м, 1H), 6,93 - 6,98 (м, 1H), 6,80 - 6,87 (м, 1H), 6,57 (д, 1H), 5,96 (с, 2H), 4,24 - 4,36 (м, 1H), 3,84 - 4,00 (м, 2H), 3,59 - 3,70 (м, 1H), 2,45 - 2,58 (м, 1H), 1,84 - 2,00 (м, 1H), 1,47 (с, 3H).

Соединение I-152

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4,4-диметилпирролидин-3-карбоновую кислоту (1,05 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина, и нагревали содержимое до 90 °C в течение 14 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). При выделении продукта содержимое экстрагировали этилацетатом. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 1-7% метанола в дихлорметане за 30 минут, с получением желаемого соединения, **Соединения I-152** в виде грязновато-белого твердого вещества (14,3 мг, выход 37%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,45 (с, 1H), 8,05 - 8,20 (д, 1H), 7,29 -7,34 (м, 1H), 7,14 - 7,25 (м, 1H), 6,91 - 7,08 (м, 2H), 6,79 - 6,87 (м, 1H), 6,56 - 6,63 (м, 1 H), 5,96 (с, 2H), 4,01 - 4,23 (м, 2H), 3,71 - 3,87 (дд, 1H), 3,53 - 3,65 (дд, 1H), 2,85 - 2,97 (м, 1H), 1,34 (с, 3H), 1,15 (с, 3H).

Соединение I-186

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-фенилпиперидин-4-карбоновую кислоту (в виде соли HCl) (1,05 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина, и нагревали содержимое до 70 °C в течение 24 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). При выделении продукта содержимое экстрагировали этилацетатом. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 4-7% метанола в дихлорметане за 40 минут, с получением желаемого соединения, **Соединения I-186** в виде белого твердого вещества (22,3 мг, выход 51%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,46 (с, 1H), 8,19 (д, 1 H), 7,44 -7,49 (м, 2H, 2 перекрывающихся сдвига), 7,36 - 7,41 (м, 2H), 7,29 - 7,34 (м, 2H), 7,16 - 7,22 (м, 2H), 6,99 -

7,05 (м, 1H), 6,93 - 6,98 (м, 1H), 6,81 - 6,86 (м, 1H), 6,59(м, 1H), 5,97 (с, 2H), 4,50 - 4,58 (м, 2H), 3,42 - 3,50 (м, 2H), 2,69 - 2,75 (м, 2H), 2,07-2,14 (м, 2H).

Соединение I-194

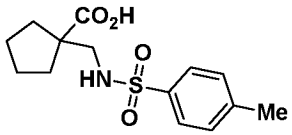
Указанное соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-(аминометил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновую кислоту (1,05 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина, и нагревали содержимое при 70 °C в течение 6 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1), затем нагревали при 90 °C в течение 12 часов. При выделении продукта содержимое экстрагировали этилацетатом и выполнили очистку хроматографией на силикагеле, используя от 4 до 7% метанола в дихлорметане за 40 минут, с получением желаемого соединения, Соединения I-194 (26,8 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,46 (с, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,18 - 7,24 (м, 1H), 6,94 - 7,07 (м, 3H), 6,58(д, 1H), 5,95 (с, 2H), 5,50 - 5,57 (м, 1H), 3,86 - 3,94 (м, 2H), 3,79 - 3,85 (м, 2H), 3,51 - 3,60 (м, 2H), 2,12 - 2,20 (м, 2H), 1,53 - 1,62 (м, 2H).

Соединение I-228

Указанное в заголовке соединение получили в 4 стадии:

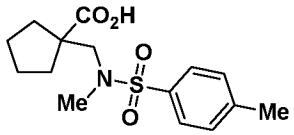
Стадия 1: 1-((4-метилфенилсульфонамидо)метил)циклопентанкарбоновая кислота



Суспензию 1-(аминометил)циклопентанкарбоновой кислоты (316 мг, 1.0 экв.), п-толуолсульфонилхлорида (505 мг, 1,2 экв.) и 1 М водного раствора гидроксида натрия (6,62 мл, 3,0 экв.) нагревали в воде (10 мл) при 90 °C в течение 1 часа, после чего реакционную смесь охладили до 0 °C и подкислили добавлением 3 М водного раствора хлористоводородной кислоты. Полученный белый осадок отфильтровали, затем последовательно промыли водой и этанолом с получением 1-((4-метилфенилсульфонамидо)метил)циклопентанкарбоновой кислоты (383 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м.д.): 12,14 - 12,38 (с, 1H), 7,64 - 7,75 (д, 2H), 7,47 - 7,56 (т, 1H), 7,33 - 7,45 (д, 2H), 2,79 - 2,90 (д, 2H), 2,38 (с, 3H), 1,81 - 1,95 (м, 2H), 1,47 -1,65 (м, 6H).

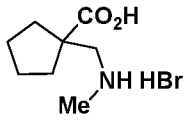
Стадия 2: 1-((N,4-диметилфенилсульфонамидо)метил)циклопентанкарбоновая кислота



Раствор 1-((4-метилфенилсульфонамидо)метил)циклопентанкарбоновой кислоты (383 мг, 1,0 экв.), йодметана (0,254 мл, 3,15 экв.) и 1 М водного раствора гидроксида натрия (5,15 мл, 4,0 экв.) в воде (5 мл) нагревали до 75 °С в течение 1,5 часов, после чего анализ ЖХМС показал, что реакция завершена. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, промыли дихлорметаном (3 х 30 мл), подкислили добавлением 3 М водного раствора хлористоводородной кислоты, экстрагировали диэтиловым эфиром (3 х 30 мл), высушили (сульфатом натрия), отфильтровали и концентрировали с получением 1-((N,4-диметилфенилсульфонамидо)метил)циклопентанкарбоновой кислоты (343 мг, выход 86%) в виде золотисто-желтого твердого вещества. Очистка не потребовалась.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д,): 7,59 - 7,73 (д, 2H), 7,30 - 7,41 (д, 2H), 3,24 -3,39 (с, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,06 - 2,22 (м, 2H), 1,69 - 1,88 (м, 6H).

Стадия 3: 1-((метиламино)метил)циклопентанкарбоновой кислоты гидробромид



Раствор 1-((N,4-диметилфенилсульфонамидо)метил)циклопентанкарбоновой кислоты (343 мг, 1,0 экв.) нагревали в 33% растворе бромоводорода в ледяной уксусной кислоте (6,0 мл, 30 экв.) в течение 2 часов при 75 °С. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили в воде (10 мл) и промыли диэтиловым эфиром (3 х 40 мл). Водный слой концентрировали досуха, а полученное твердое вещество перекристаллизовали в ацетоне с получением 1-((метиламино)метил)циклопентанкарбоновой кислоты гидробромида (127 мг, выход 48%) в виде кристаллического белого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м.д.): 12,76 - 13,15 (с, 1H), 8,12 - 8,39 (м, 2H), 2,98 - 3,11 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 1,86 - 2,01 (м, 2H), 1,62 (м, 6H).

Стадия 4: Соединение I-228

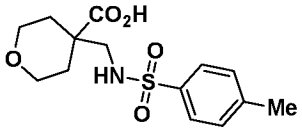
Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 1-((метиламино)метил)циклопентанкарбоновую кислоту (в виде соли HBr) (1,3 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина, и нагревали содержимое при 90 °С в течение 6 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). При выделении продукта содержимое экстрагировали этилацетатом. Очистку выполнили хроматографией на силикагеле,

используя от 2 до 5% метанола в дихлорметане за 40 минут. Желаемое соединение получили в виде белого твердого вещества (13,4 мг, выход 45%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,44 (с, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,15 - 7,25 (м, 1H), 6,95 - 7,08 (м, 3H), 6,55 - 6,58 (м, 1H), 5,95 (с, 2H), 4,02 (с, 2H), 3,35 (д, 3H), 2,18 - 2,29 (м, 2H), 1,57 - 1,79 (м, 6H).

Соединение I-238

Указанное в заголовке соединение получили в 4 стадии:

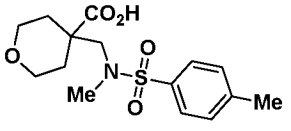


Стадия 1: 4-((4-метилфенилсульфонамидо)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновая кислота

Суспензию 4-(аминометил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты (500 мг, 1,0 экв.), п-толуолсульфонилхлорида (719 мг, 1,2 экв.) и 1 М водного раствора гидроксида натрия (9,4 мл, 3,0 экв.) нагревали при 90 °C в течение 1 часа, после чего реакционную смесь охладили до 0° С и подкислили добавлением 3 М водного раствора хлористоводородной кислоты. Полученный белый осадок отфильтровали, затем последовательно промыли водой и этанолом с получением 4-((4-метилфенилсульфонамидо)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты (840 мг, выход 85%) в виде белого твердого вещества. Очистка не потребовалась.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м.д.): 12,6 (ш с, 1H), 7,68 (д, 2H), 7,66 (т, 1H), 7,39 (д, 2H), 3,63 - 3,72 (м, 2H), 3,27 - 3,32 (м, 2H), 2,81 (д, 2H), 2,38 (с, 3H), 1,76 - 1,85 (м, 2H), 1,33 - 1,46 (м, 2 H).

Стадия 2: 4-((N,4-диметилфенилсульфонамидо)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновая кислота

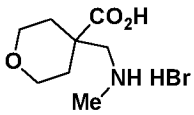


Суспензию 4-((4-метилфенилсульфонамидо)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты (840 мг, 1,0 экв.) в 1 М водном растворе гидроксида натрия (10,7 мл, 4,0 экв.) и йодметане (0,528 мл, 3,15 экв.) нагревали до 100 °C в течение двух часов, после чего реакционную смесь разбавили в 3 М водном растворе хлористоводородной кислоты, экстрагировали дихлорметаном (3 x 30 мл), высушили (сульфатом натрия), отфильтровали и концентрировали с получением 4-((N,4-диметилфенилсульфонамидо)метил)тетрагидро-

2H-пиран-4-карбоновой кислоты (197 мг, выход 22%) в виде твердого вещества кремового цвета. Очистка не потребовалась.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 7,63 - 7,72 (д, 2H), 7,31 - 7,39 (д, 2H), 3,87 -3,97 (м, 2H), 3,50 - 3,61 (м, 2H), 3,25 (с, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,13 -2,23 (м, 2H), 1,62 - 1,74 (м, 2H).

Стадия 3: 4-((метиламино)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты гидробромид



Раствор 4-((N,4-диметилфенилсульфонамидо)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты (197 мг, 1,0 экв.) нагревали в 33% растворе бромоводорода в ледяной уксусной кислоте (1 мл, 31 экв.) при 85 °C в течение 3 часов, после чего анализ ЖХМС показал, что исходный материал израсходован. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавили воду и промыли реакционную смесь диэтиловым эфиром (3 x 30 мл). Водный слой концентрировали досуха, а полученное твердое вещество перекристаллизовали из ацетона с получением 4-((метиламино)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты гидробромида (54,8 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ (м.д.): 3,71 - 3,89 (м, 2H), 3,50 - 3,64 (м, 2H), 3,17 (с, 2H), 2,66 (с, 3H), 1,96 - 2,09 (м, 2H), 1,48 - 1,66 (м, 2H).

Стадия 4: Соединение I-238

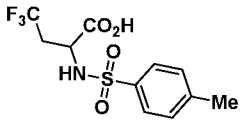
Указанное соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-((метиламино)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновую кислоту (в виде соли HBr) (1,05 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина, и реакцию проводили в диоксане/воде (3:1) при 90 °C в течение 18 часоа. При выделении продукта содержимое экстрагировали этилацетатом. Очистку выполнили хроматографией на силикагеле, используя от 2 до 7% метанола в дихлорметане за 40 минут, с получением желаемого соединения, **Соединения I-238** в виде белого твердого вещества (31,0 мг, выход 43%) по способу, описанному выше**.**

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,47 (с, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,23 - 7,27 (м, 1H), 7,22 (ш с, 1H), 7,00 - 7,09 (м, 3H), 6,59 (д, 1H), 5,96 (с, 2 H), 3,83 - 3,95 (м, 4H), 3,47 - 3,56 (м, 2H), 3,40 (д, 3H), 2,20 - 2,26 (м, 2H), 1,51 - 1,64 (м, 2H).

Соединение I-244

Указанное в заголовке соединение получили в 4 стадии:

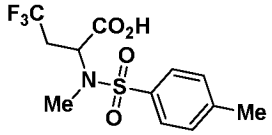
Стадия 1: 4,4,4-трифтор-2-(4-метилфенилсульфонамидо)бутановая кислота



Суспензию 2-амино-4,4,4-трифторбутановой кислоты (300 мг, 1,0 экв.), п-толуолсульфонилхлорида (437 мг, 1,2 экв.) и 1 М водного раствора гидроксида натрия (5,73 мл, 3,0 экв.) нагревали в воде (4 мл) при 90 °С в течение 1 часа, после чего реакционную смесь охладили до 0 °С и подкислили добавлением 3 М водного раствора хлористоводородной кислоты, экстрагировали дихлорметаном (3 х 40 мл), высушили (сульфатом натрия), отфильтровали и концентрировали с получением 4,4,4-трифтор-2-(4-метилфенилсульфонамидо)бутановой кислоты (175 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 7,71 - 7,80 (д, 2H), 7,28 (д, 2H, одновременно с хлороформом), 5,72 - 5,91 (ш с, 1H), 4,16 - 4,29 (м, 1H), 2,64 - 2,76 (м, 1H), 2,52 - 2,63 (м, 1H), 2,43 (с, 3H).

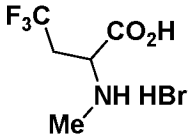
Стадия 2: 2-(N, 4-диметилфенилсульфонамидо)-4,4,4-трифторбутановая кислота



Смесь 4,4,4-трифтор-2-(4-метилфенилсульфонамидо)бутановой кислоты (175 мг, 1,0 экв.) и йодметана (146 мкл, 3,15 экв.) в 1 М водном растворе гидроксида натрия (2,81 мл, 4,0 экв.) нагревали при 85 °С в течение 2,5 часов, после чего анализ ЖХМС показал наличие желаемого продута и метилового эфира желаемого продукта. Реакционную смесь подкислили 3 М раствором хлористоводородной кислоты, экстрагировали дихлорметаном (3 х 30 мл), высушили (сульфатом натрия), отфильтровали и концентрировали до остатка. Остаток разбавили тетрагидрофураном (2 мл), затем обработали 1 М водным раствором гидроксида натрия (0,5 мл). Спустя 30 минут перемешивания при комнатной температуре реакционную смесь подкислили 3 М раствором хлористоводородной кислоты, экстрагировали дихлорметаном (3 х 30 мл), высушили (сульфатом натрия) и концентрировали с получением 2-(N,4-диметилфенилсульфонамидо)-4,4,4-трифторбутановой кислоты (66 мг, выход 36%) в виде смолистого вещества с чистотой около 90% по ^{1}H ЯМР. Использовали в этом виде на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 7,60 - 7,70 (д, 2H), 7,19 (д, 2H), 4,90 - 4,99 (м, 1H), 2,75 - 2,89 (м, 1H), 2,66 - 2,72 (с, 3H), 2,30 - 2,44 (м, 1H), 2,29 (с, 3H).

Стадия 3: 4,4,4-трифтор-2-(метиламино)бутановой кислоты гидробромид



Раствор 2-(N,4-диметилфенилсульфонамидо)-4,4,4-трифторбутановой кислоты (66 мг, 1,0 экв.) в 33% растворе бромоводорода в ледяной уксусной кислоте (1,0 мл, 91 экв.) нагревали до 85 °C в течение 2 часов. Исходный материал остался. Оставили перемешиваться при 60 °C в течение 72 часов, после чего снятие защиты было почти завершено. Реакционную смесь разбавили в воде, промыли диэтиловым эфиром (3 x 30 мл) и концентрировали водный слой досуха. Полученный неочищенный материал использовали в этом виде на следующей стадии без какой-либо очистки.

Стадия 4: Соединение I-244

Указанное соединение получили по способу B, описанному выше, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4,4,4-трифтор-2-(метиламино)бутановую кислоту (в виде соли HBr) (1,2 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и проводили реакцию в диоксане/воде (3:1) при 90 °C в течение 5 дней. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 2-10% метанола в дихлорметане за 40 минут, с получением желаемого соединения, **Соединения I-244** (24,7 мг, выход 32%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,77 (с, 1H), 8,21 (д, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,24 - 7,33 (м, 1H), 6,07 - 7,13 (м, 1H), 7,02 - 7,07 (м, 1H), 6,90 (д, 1H), 6,82-6,88 (м, 1H), 5,97 (с, 2H), 3,38 - 3,46 (м, 2H), 3,33 - 3,36 (м, 1H), 3,03 - 3,19 (м, 3H).

Соединение I-94

Соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали метил-1-аминоциклобутанкарбоксилат, использовали 5 эквивалентов триэтиламина, реакционную смесь нагревали при 90 °C в виде раствора в ТГФ/воде (10:1) в течение 14 часов, затем нагревали при 170 °C в течение 10 минут в микроволновом реакторе. Затем содержимое обработали водой и 1 н. HCl, и высушили in vacuo. Неочищенный материал очистили препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-94** (0,30 мг, выход 1,5%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*4) δ (м.д.): 8,81 (д, 1 H), 8,23 (д, 1H), 7,34 (с, 1 H), 7,25 - 7,31 (м, 1 H), 7,01 - 7,13 (м, 2 H), 6,86 - 6,94 (м, 2 H), 5,97 (с, 2H), , 2,89 (ддд, 2H), 2,45 - 2,54 (м, 2 H), 2,07 - 2,14 (м, 1 H), 1,95 - 2,03 (м, 1 H).

Соединение I-138

Указанное соединение получили так, как описано выше, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали метил-1-аминоциклопентанкарбоксилат (в виде соли HCl), смесь нагревали в течение 5 часов при 140 °C в DMA (объем: 142 мкл) с получением сложного эфира. Затем реакционную смесь оставили перемешиваться при комнатной температуре (23 °C) на 16 часов. Добавили гидроксид натрия (14,2 мг) и нагревали реакционную смесь при 40 °C в течение 1 часа, затем охладили, добавили воду, нейтрализовали реакционную смесь при помощи 1 н. HCl и экстрагировали этилацетатом (3 раза). Органические слои объединили и высушили, очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-138** (0,5 мг, выход 1,5%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*4) δ (м.д.): 8,84 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,28 - 7,35 (м, 1H), 7,04 - 7,16 (м, 2H) , 6,91 - 7,00 (м, 2H), 6,01 (с, 2H), 2,50 - 2,62 (м,3H), 2,17 - 2,26 (м, 2H), 1,90 (ш с, 3H).

Соединение I-156

Смесь **Промежуточного соединения 1** (30,8 мг), (1S,2R)-2-аминоциклопентанкарбоновой кислоты (31,9 мг, 3 экв.) и триэтиламина (115 мкл, 10 экв.) нагревали до 80 °C в течение 16 часов в смеси 10:1 ТГФ/воды. Содержимое концентрировали in vacuo и очистили препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-156** в виде белого твердого вещества (6,2 мг, выход 16%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,52 (с, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 7,44 (ш с, 2H), 7,22 - 7,27 (м, 1H), 7,15 (т, 1H), 7,00 - 7,09 (м, 2H), 6,66 (с, 1 H), 5,94 (с, 2H), 4,88 (ш с, 1H), 3,13 - 3,21 (м, 1H), 2,23 (д, 1H), 2,15 (ш с, 2H), 1,85 - 2,03 (м, 2H), 1,76 (д, 1H).

Соединение I-154

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали *цис*-2-аминоциклогексанкарбоновую кислоту и нагревали смесь при 80 °C в течение 24 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Содержимое концентрировали in vacuo и очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-154** (8,5 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 8,62 (д, 1H), 8,53 (д,1H), 7,79 (ш с, 1H), 7,45 (с, 1 H), 7,19 - 7,27 (м, 2H), 7,00 - 7,10 (м, 2H), 6,67 (с, 1H), 5,94 (с, 2H), 4,58 (ш с,1H), 2,94 (д, 1H), 2,33 (д, 1H), 1,87 (ш с, 2H), 1,81 (д, 1H), 1,61 - 1,74 (м, 2H), 1,36 - 1,57 (м, 2H).

Соединение I-159

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-(4-гидроксифенил)-L-аланин и смесь нагревали при 80 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Содержимое концентрировали in vacuo и очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-159** в виде коричневого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д.: 8,82 (д, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,25 - 7,33 (м, 1H), 7,02 - 7,15 (м, 4H), 6,97 (д, 1H), 6,92 (т, 1H), 6,64 (д, 2H), 6,00 (с, 2H), 5,29 (дд, 1H), 3,40 (дд, 1H), 3,09 (дд, 1H).

Соединение I-165

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-(4-Гидроксифенил)-D-аланин и смесь нагревали при 80 °C в течение 90 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Содержимое концентрировали in vacuo и очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-165** (4,7 мг, выход 13%) в виде коричневого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д.: 8,82 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,26 - 7,38 (м, 1H), 7,13 (д, 2H), 7,04 - 7,11 (м, 2H), 6,98 (д, 1H), 6,93 (т, 1H), 6,64 (д, 2H), 6,01 (с, 2H), 5,30 (дд, 1H), 3,41 (дд, 1H), 3,09 (дд, 1H).

Соединение I-179

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (1*S*,3*R*)-3-аминоциклопентанкарбоновую кислоту и смесь нагревали при 80 °C в течение 48 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Содержимое концентрировали in vacuo и очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-179** (1,7 мг, выход 5%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д.: 8,83 (д, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,26 - 7,35 (м, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,05 - 7,10 (м, 1H), 7,01 (д, 1H),) 6,94 - 7,00 (м, 1H), 6,03 (с, 2H), 2,96 - 3,06 (м, 1H), 2,42 - 2,54 (м, 1H), 2,21 (тд,1H), 1,97 - 2,15 (м, 4H), 1,80 - 1,96 (м, 1H).

Соединение I-188

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-фтор-4-пиперидинкарбоновую кислоту (в виде соли HCl) и смесь нагревали при 80 °C в течение 8 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1), затем перемешивали при 23 °C еще 8 часов. Содержимое концентрировали in vacuo и очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-188** (7 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д.: 8,81 (д, 1H), 8,32 (д, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,26 - 7,33 (м, 1H), 7,03 - 7,14 (м, 2H), 6,91 - 6,98 (м, 2H), 6,01 (с, 2H), 4,82 (ш с, 1H), 3,59 - 3,73 (м, 2H), 2,26 - 2,41 (м, 2H), 2,16 - 2,23 (м, 2H), 0,10 (м, 1H).

Соединение I-199

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*S*)-2-амино-4-(метилмеркапто)масляную кислоту и смесь нагревали при 80 °C в течение 16 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Содержимое концентрировали in vacuo и очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-199** (4 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д.: 8,82 (д, 1H), 8,34 (д, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,27 - 7,34 (м, 1H), 7,04 -7,14 (м, 2H), 6,93 - 7,00 (м, 2H), 6,02 (с, 2H), 5,24 (дд, 1H), 2,59 - 2,79 (м, 2 H), 2,36 - 2,46 (м, 1H), 2,22 - 2,31 (м, 1H), 2,12 (с, 3 H).

Соединение I-192

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-(метансульфонил)пирролидин и смесь нагревали при 80 °C в течение 48 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Содержимое подкислили 1 н. раствором хлористоводородной кислоты, концентрировали in vacuo и очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-192** (6,3 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д.: 8,81 (д, 1H), 8,30 (д, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,30 (ддд,1H), 7,03 - 7,14 (м, 2H), 6,88 - 6,98 (м, 2 H), 6,01 (с, 2 H), 4,41 - 4,54 (м, 1H), 4,27 - 4,38 (м, 1H), 4,06 - 4,27 (м, 3H), 3,11 (с, 3H), 2,52 - 2,68 (м, 2H).

Соединение I-220

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали β-циано-L-аланин и смесь нагревали при 80 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1).

Содержимое концентрировали in vacuo и очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-220** (2,5 мг, выход 8%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д.: 8,79 (д, 1 H), 8,30 (д, 1 H), 7,52 (с, 1 H), 7,25 - 7,31 (м, 1 H), 7,02 - 7,13 (м, 2 H), 6,86 - 6,95 (м, 2 H), 5,99 (с, 2 H), 5,34 (дд, 1 H), 3,15 - 3,25 (м, 2 H).

Соединение I-198

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали *транс*-2-аминоциклогексанкарбоновую кислоту и смесь нагревали при 80 °C в течение 16 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Содержимое подкислили 1 н. раствором хлористоводородной кислоты, а твердые вещества отфильтровали, повторно суспендировали в дихлорметане и отфильтровали с получением желаемого соединения, **Соединения I-198** (14,5 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*4) δ м.д.: 8,75 (д, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,23 - 7,29 (м, 1H), 7,05 - 7,11 (м, 1H), 7,02 (т, 1H), 6,89 - 6,92 (м, 1H), 6,81 (т, 1H), 5,95 (с, 2H), 4,58 (тд, 1H), 2,56 (тд, 1H), 1,98 - 2,14 (м, 2H), 1,78 - 1,90 (м, 2H), 1,67 (кд, 1H), 1,48 - 1,61 (м, 1H), 1,28 - 1,47 (м, 2H).

Соединение I-208

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали октагидроциклопента[c]пиррол-3a-карбоновую кислоту (4 экв.) и смесь нагревали при 80 °C в течение 5 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Содержимое высушили под потоком азота, а неочищенную смесь повторно суспендировали в метаноле и отфильтровали с получением желаемого соединения, **Соединения I-208** (37 мг, выход 93%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*4) δ м.д.: 8,74 (д, 1H), 8,06 - 8,13 (м, 1H), 7,39 - 7,45 (м, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,09 (м, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,91 (д, 1H), 6,82 (м, 1H), 5,96 (с, 2H), 4,40 (д, 1H), 4,06 (м, 1H), 3,79 (д, 2H), 3,06 (ш с, 1H), 2,31 (м, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,90 (м, 2H), 1,64 (м, 1H),1,30 (м, 1H)

Соединение I-233

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали метиловый эфир метил-L-циклогексилглицина (в виде соли HCl) и нагревали содержимое до 90 °C в виде раствора в ТГФ/воде (10:1) в течение 16 часов. Содержимое охладили, обработали твердым гидроксидом натрия и перемешивали при 23 °C в течение 2 часов. Органический

растворитель полностью удалили из реакционной смеси, а осадок отфильтровали с получением желаемого соединения, **Соединения I-233** в виде белого твердого вещества (26,0 мг, 0,047 ммоль, выход 70,7%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*4) δ м.д.: 9,08 (д,1H), 8,12 (д, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,29-7,35 (м, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,18-7,24 (м, 1H), 7,09 (т, 1H), 6,93 (т, 1H), 6,77 (д, 1H), 5,82-5,92 (дд, 2H), 4,17 (ш с, 1H), 3,30 (s, 1H), 1,79 - 1,91 (м, 2 H), 1,50 - 1,69 (м, 3 H), 0,89 - 1,24 (м, 5 H).

Соединение I-243

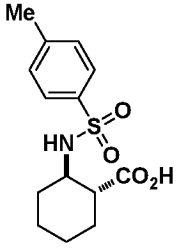
Смесь **Промежуточного соединения 1** (25 мг), (S)-метил-2-амино-2-циклогексилацетата гидрохлорида (41,7 мг, 3 экв.) и триэтиламина (93 мкл, 10 экв.) нагревали при 90 °C в течение 16 часов в смеси ТГФ/воды. Реакционную смесь охладили, добавили NaOH (5,35 мг, 2 экв.) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Органический растворитель удалили, а полученный осадок отфильтровали с получением (R)-2-циклогексил-2-((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)уксусной кислоты в виде белого твердого вещества (26,0 мг, 0,047 ммоль, выход 70,7%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*4) δ м.д.: 8,75 (д, 1H), 8,11 (д, 1 H), 7,41 (с, 1H), 7,23 - 7,29 (м, 1H), 7,00 - 7,11 (м, 1H), 7,02 (т, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,83 (т, 1H), 5,95 (с, 2H), 4,73 (д,1H), 1,97 - 2,04 (м, 1H), 1,88 (т, 2 H), 1,80 (д, 2 H), 1,70 (д, 1 H), 1,17 - 1,39 (м, 5 H). Указанное в заголовке соединение получили также по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали метиловый эфир метил-D-циклогексилглицина (в виде соли HCl) (1 экв.) и нагревали содержимое до 90 °C в течение 16 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Содержимое охладили, обработали твердым гидроксидом натрия и перемешивали при 23 °C в течение 18 часов. Содержимое концентрировали in vacuo и очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-243** (1 мг, выход 3%) в виде белого твердого вещества.

Соединение I-242

Указанное в заголовке соединение получили в 4 стадии:

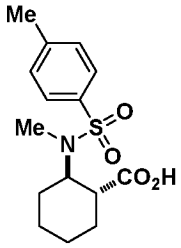
Стадия 1: Транс-2-(4-метилфенилсульфонамидо)циклогексанкарбоновая кислота



Суспензию транс-2-аминоциклогексанкарбоновой кислоты (318 мг, 1,0 экв.), п-толуолсульфонилхлорида (508 мг, 1,2 экв.) и 1 М водного раствора гидроксида натрия (6,7 мл, 3,0 экв.) нагревали в воде (5 мл) при 90 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охладили до 0 °С и подкислили добавлением 3 М водного раствора хлористоводородной кислоты. Полученный белый осадок отфильтровали и последовательно промыли водой, затем этанолом с получением рацемической транс-2-(4-метилфенилсульфонамидо)циклогексанкарбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (179,6 мг, выход 27%).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 7,73 (д, 2Н), 7,27 (д, 2Н), 4,98 - 5,16 (м, 1Н), 3,24 - 3,46 (ш с, 1Н), 2,39 (с, 3Н), 2,23 - 2,34 (м, 1Н), 1,87 - 2,03 (м, 2Н), 1,58 - 1,78 (м, 2Н), 1,42 - 1,58 (м, 1Н), 1,08 - 1,35 (м, 3Н).

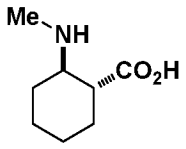
Стадия 2: Синтез *транс*-2-(N,4-диметилфенилсульфонамидо)циклогексанкарбоновой кислоты



Раствор транс-2-(4-метилфенилсульфонамидо)циклогексанкарбоновой кислоты (187 мг, 0,629 ммоль), йодметана (0,124 мл, 3,0 экв.) и 1 М водного раствора гидроксида натрия (2,52 мл, 4,0 экв.) в воде (5 мл) нагревали при 75 °С в течение 1,5 часов, после чего реакционную смесь охладили до комнатной температуры, промыли дихлорметаном (2 х 30 мл), подкислили добавлением 3 М водного раствора хлористоводородной кислоты, экстрагировали дихлорметаном (3 х 30 мл), высушили (сульфатом натрия), отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта N-метиламинокислоты. Очистку выполнили хроматографией на силикагеле, используя от 2 до 5% метанола в дихлорметане в качестве элюента за 40 минут. В результате получили транс-2-(*N*,4-диметилфенилсульфонамидо)циклогексанкарбоновую кислоту в виде белого пенистого вещества (130 мг, выход 66%).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 7,69 - 7,76 (д, 2Н), 7,28 (д, 2Н), 4,03 - 4,16 (м, 1Н), 2,78 (с, 3Н), 2,49 - 2,61 (м, 1Н), 2,43 (с, 3Н), 2,02 - 2,13 (м, 1Н), 1,73 - 1,84 (м, 2Н), 1,63 - 1,73 (м, 1Н), 1,55 - 1,63 (м, 1Н), 1,35 - 1,45 (м, 2Н), 1,10 - 1,22 (м, 1Н).

Стадия 3: транс-2-(метиламино)циклогексанкарбоновой кислоты гидробромид



В пробирку, содержащую транс-2-(*N*,4-диметилфенилсульфонамидо)циклогексанкарбоновую кислоту (130 мг, 1,0 экв.), добавили 33% раствор бромоводорода в ледяной уксусной кислоте (1,2 мл, 53 экв.). Суспензию нагревали при 85 °C в течение 2,5 часов, после чего ее разбавили водой и промыли диэтиловым эфиром (2 x 30 мл), затем концентрировали до золотистого пенистого остатка. В результате перекристаллизации указанного материала из ацетона получили транс-2-(метиламино)циклогексанкарбоновой кислоты гидробромид в виде твердого вещества кремового цвета (54,4 мг, выход 55%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ (м.д.): 3,24 - 3,37 (м, 1H), 2,65 (с, 3 H), 2,47 - 2,60 (м, 1H), 2,06 - 2,20 (м, 2H), 1,76 - 1,84 (м, 1H), 1,15 - 1,51 (м, 5H).

Стадия 4: Соединение I-242

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали *транс*-2(метиламино)циклогексанкарбоновую кислоту (в виде соли HBr) и нагревали содержимое до 85 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Содержимое охладили, концентрировали in vacuo и очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-242** (1 мг, выход 3%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*4) δ м.д.: 8,75 (д, 1H), 8,09 (д,1H), 7,38 (с, 1H), 7,23 - 7,30 (м, 1H), 7,06 - 7,11 (м, 1H), 7,00 - 7,05 (м, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,83 (т, 1H), 5,94 (с, 2H), 3,16 -3,24 (м, 3H), 2,79 (ш с, 1H), 2,08 (д, 1H), 1,86 - 1,97 (м, 2H), 1,81 (д, 2H), 1,45 - 1,70 (м, 2H), 1,34 (дт, 1H)

Соединение I-31

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-амино-1-морфолиноэтанон (5 экв.), использовали 3 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 80 °C в течение 1 часа в виде раствора в ТГФ. Растворитель удалили in vacuo, а содержимое растворили в этилацетате. Органический слой промыли 1 н. раствором хлористоводородной кислоты, водой и насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0 до 100% этилацетата в гексане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-31** (4,7 мг, выход 23%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,44-8,52 (м, 1H), 8,14-8,25 (м, 1H), 7,19-7,27 (м, 1H), 6,97-7,12 (м, 2H), 6,83-6,91 (м, 1H), 6,61-6,66 (м, 1H), 6,00 (с, 2H), 4,39-4,47 (м, 2H), 3,71-3,82 (м, 7H), 3,56-3,63 (м, 2H).

Соединение I-33

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-метилморфолин, использовали 5 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 60 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ, затем при 80 °C в течение 18 часов. Растворитель удалили in vacuo, а содержимое растворили в этилацетате. Органический слой промыли 1 н. раствором хлористоводородной кислоты, водой и насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-5% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-33** (8 мг, выход 41%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,48 (м, 1H), 8,22 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,1822 (м, 1H), 6,99 (с, 2H), 6,87 (м, 1H), 6,61 (д, 1H), 5,98 (с, 2H), 4,69 (м, 1H), 4,37 (м, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,69 (м, 1H), 3,4752 (м, 1H), 1,45 (д, 3H).

Соединение I-34

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали метилпирролидин-2-карбоксилат, использовали 2 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 60 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ. Растворитель удалили in vacuo, а содержимое растворили в этилацетате. Органический слой промыли 1 н. раствором хлористоводородной кислоты, водой и насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-5% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-34** (10,6 мг, выход 57%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,47 (м, 1H), 8,20 (м, 1H), 8,17,29 (с, 1H), 7,21 (м, 1H), 7,04 (м, 1H), 6,98 (м, 1H), 6,87 (м, 1H), 6,59 (дм, 1H), 5,98 (м, 2H), 4,76 (м, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,94 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,35 (м, 1H), 2,17 (м, 3H).

Соединение I-35

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали *трет*-бутилпирролидин-3-илкарбамат (5 экв.), использовали 3 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 80 °C в течение 1 часа в виде раствора в ТГФ. Растворитель

удалили in vacuo, а содержимое очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-35** (30 мг, выход 68%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,44-8,48 (м, 1H), 8,14-8,19 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,17-7,24 (м, 1H), 6,95-7,08 (м, 2H), 6,82-6,89 (м, 1H), 6,57-6,63 (м, 1H), 5,99 (с, 2H), 4,72-4,79 (м, 1H), 4,32-4,43 (м, 1H), 4,00-4,07 (м, 1H), 3,86-3,95 (м, 2H), 3,68-3,75 (м, 1H), 2,23-2,33 (м, 1H), 1,96-2,05 (м, 1H), 1,48 (с, 9H).

Соединение I-41

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали метилпирролидин-2-карбоксилат, использовали 2 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 60 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ. Растворитель удалили in vacuo, а содержимое растворили в этилацетате. Органический слой промыли 1 н. раствором хлористоводородной кислоты, водой и насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-5% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-41** (4 мг, выход 22%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,44-8,49 (м, 1H), 8,19-8,26 (м, 1H), 7,34-7,39 (м, 1H), 7,18-7,25 (м, 1H), 6,92-7,10 (м, 3H), 6,74-6,80 (м, 1H), 5,95-6,00 (м, 2H), 4,45-4,51 (м, 2H), 2,42-2,51 (м, 3H), 2,16-2,23 (м, 4H).

Соединение I-46

Указанное в заголовке соединение получили обработкой раствора **Соединения I-35** в дихлорметане равным объемом трифторуксусной кислоты. После перемешивания при 23 °C в течение 1 часа растворитель удалили под потоком азота, а содержимое высушили под вакуумом в течение 18 часов с получением желаемого соединения, **Соединения I-46** (29 мг) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,83-8,87 (м, 1H), 8,37-8,42 (м, 1H), 7,59-7,63 (м, 1H), 7,29-7,37 (м, 1H), 7,05-7,16 (м, 2H), 6,94-7,02 (м, 2H), 6,04 (с, 2H), 4,13-4,33 (м, 5H), 2,53-2,64 (м, 1H), 2,27-2,39 (м, 1H).

Соединение I-48

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали метилпиперидин-2-карбоксилат, использовали 2 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 60 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ. Растворитель удалили in vacuo, а содержимое растворили в этилацетате. Органический слой промыли 1 н. раствором

хлористоводородной кислоты, водой и насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-48** (3,7 мг, выход 18%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46-8,50 (м, 1H), 8,37-8,44 (м, 1H), 7,32-7,37 (м, 1H), 7,17-7,23 (м, 1H), 6,97-7,09 (м, 3H), 6,59-6,62 (м, 1H), 5,91 (с, 2H), 5,46-5,57 (м, 1H), 4,54-4,67 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,38-3,47 (м, 1H), 2,34-2,45 (м, 1H), 1,78-1,89 (м, 3H), 1,61-1,72 (м, 1H), 1,45-1,55 (м, 1H).

Соединение I-53

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали азетидин-3-карбоновую кислоту (5 экв.), использовали 3 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 75 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ. Растворитель удалили под потоком азота. Продукт выделили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-53** (15,4 мг, выход 88%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ 8,81-8,85 (м, 1H), 8,22-8,27 (м, 1H), 7,55-7,59 (м, 1H), 7,29-7,36 (м, 1H), 7,05-7,16 (м, 2H), 6,93-6,99 (м, 2H), 5,99-6,05 (м, 2H), 4,65-4,84 (м, 4H), 3,75-3,84 (м, 1H).

Соединение I-54

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-метилпиперазин-2-он (5 экв.), использовали 3 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 75 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ. Растворитель удалили под потоком азота. Продукт выделили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-54** (1,4 мг, выход 8%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,53-8,55 (м, 1H), 8,49-8,53 (м, 1H), 7,43-7,48 (м, 1H), 7,31-7,37 (м, 1H), 7,24-7,28 (м, 1H), 7,09-7,14 (м, 1H), 7,02-7,08 (м, 2H), 6,67-6,70 (м, 1H), 5,97 (с, 2H), 5,34-5,47 (м, 1H), 4,89-4,95 (м, 1H), 3,62-3,78 (м, 2H), 3,50-3,60 (м, 1H), 1,70 (д, 3H).

Соединение I-55

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали азетидин-2-карбоновую кислоту (5 экв.), использовали 5 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 75 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ. Растворитель удалили in vacuo, а содержимое

очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-55** (1,3 мг, выход 2%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,82 (с, 1H), 8,23-8,29 (м, 1H), 7,40-7,52 (м, 1H), 7,28-7,35 (м, 1H), 7,04-7,16 (м, 2H), 6,93 (ш с, 2H), 5,98-6,03 (м, 2H), 5,23-5,36 (м, 1H), 4,42-4,67 (м, 2H), 2,92-3,07 (м, 1H), 2,50-2,62 (м, 1H).

Соединение I-56

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-фторпиперидин (5 экв.), использовали 5 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 75 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ. Растворитель удалили in vacuo, а содержимое очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-56** (1,3 мг, выход 2%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,52-8,56 (м, 1H), 8,45-8,50 (м, 1H), 7,49-7,54 (м, 1H), 7,24-7,28 (м, 1H), 7,13-7,20 (м, 1H), 7,01-7,11 (м, 2H), 6,68 (с, 1H), 5,95 (с, 2H), 4,85-5,03 (м, 1H), 4,56-4,81 (м, 2H), 3,71-3,89 (м, 1H), 3,47-3,60 (м, 1H), 1,75-2,26 (м, 4H).

Соединение I-57

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3,3-дифторпиперидин (5 экв.), использовали 5 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 75 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ. Растворитель удалили in vacuo, а содержимое очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-57** (4,5 мг, выход 5%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,52-8,55 (м, 1H), 8,47-8,52 (м, 1H), 7,40-7,45 (м, 1H), 7,24-7,28 (м, 1H), 7,11-7,17 (м, 1H), 7,02-7,10 (м, 2H), 6,65-6,68 (м, 1H), 5,93-5,98 (м, 2H), 4,20-4,30 (м, 2H), 4,00-4,08 (м, 2H), 2,16-2,27 (м, 2H), 1,96-2,05 (м, 2H).

Соединение I-58

Раствор **Соединения I-48** растворили в ТГФ и добавили водный раствор гидроксида лития (3 экв.) Раствор перемешивали при 25 °C в течение 18 часов. Содержимое концентрировали, а оставшийся водный слой подкислили 1 н. раствором хлористоводородной кислоты, в результате чего образовался белый осадок. Водный слой экстрагировали этилацетатом, а объединенные органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором. Содержимое высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали с получением желаемого соединения, **Соединения I-58** (29 мг, выход 100%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,75 (м, 1H), 8,20 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,26 (м, 1H), 6,98-7,11 (м, 2H), 6,84 (м, 2H), 5,95 (с, 2H), 5,47 (м, 1H), 4,52 (м, 1H), 3,44 (м, 1H), 2,31-2,40 (м, 1H), 1,93 (м, 1 H), 1,81 (м, 2 H), 1,68 (м, 1 H), 1,54 (м, 1 H).

Соединение I-59

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали пиперазин-2-он (5 экв.), использовали 5 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 75 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ. Растворитель удалили под потоком азота а содержимое очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-59** (1,6 мг, выход 2%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,51-8,54 (м, 1H), 8,45-8,49 (м, 1H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,23-7,27 (м, 1H), 7,03-7,09 (м, 3H), 6,69-6,73 (м, 2H), 6,00-6,03 (м, 2H), 4,70-4,73 (м, 2H), 4,26-4,32 (м, 2H), 3,64-3,69 (м, 2H).

Соединение I-60

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали триэтиламин (2 экв.) и нагревали содержимое до 60 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ. Растворитель удалили in vacuo, а содержимое растворили в этилацетате. Органический слой промыли 1 н. раствором хлористоводородной кислоты, водой и насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-60** (1,9 мг, выход 11%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,77-8,81 (м, 1H), 8,17-8,22 (м, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,23-7,32 (м, 1H), 7,01-7,13 (м, 2H), 6,89-6,98 (м, 2H), 5,96-6,01 (м, 2H), 3,81-3,90 (м, 4H), 1,34 (с, 6H).

Соединение I-66

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали пиперидин-3-карбоксамид (5 экв.), использовали 8 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 75 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ. Растворитель удалили, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-66** (7 мг, выход 36%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,51-8,55 (м, 1H), 8,25-8,31 (м, 1H), 7,47-7,52 (м, 1H), 7,22-7,27 (м, 1H), 7,09-7,16 (м, 1H), 7,00-7,09 (м, 2H), 6,83-6,90 (м, 1H), 6,67-6,72 (м, 1H),

6,17-6,22 (м, 1H), 5,90-5,95 (м, 2H), 4,52-4,60 (м, 1H), 4,30-4,43 (м, 1H), 3,81-3,90 (м, 1H), 3,60-3,69 (м, 1H), 2,69-2,81 (м, 1H), 2,05-2,13 (м, 2H), 1,92-2,00 (м, 1H), 1,69-1,81 (м, 1H).

Соединение I-75

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали метилазепан-2-карбоксилат (1,5 экв.), вместо триэтиламина использовали карбонат калия (4 экв.) и нагревали содержимое до 150 °C в течение 10 минут в микроволновом реакторе в виде раствора в NMP. Полученную смесь отфильтровали для удаления твердого карбоната калия и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 20-70% ацетонитрила в воде (с 0,1% ТФК), с получением желаемого соединения, **Соединения I-75** (1 мг, выход 3%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,83 (м, 1 H), 8,33 (м, 1 H), 7,48 (м, 1 H), 7,31 (м, 1 H), 7,10 (м, 2 H), 6,91 (м, 2 H), 6,01 (с, 2 H), 5,04 (м, 1 H), 4,18 (м, 1 H), 3,73 (м, 1 H), 2,58 (м, 1 H), 2,04 (м, 3 H), 1,92 (м, 1 H), 1,79 (м, 1 H), 1,53 (м, 2 H).

Соединение I-82

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (1*R*,3*S*,5*S*)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илметанол (в виде соли HCl) (3,5 экв.), использовали 5 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 120 °C в течение 30 минут в микроволновом реакторе в виде раствора в NMP. Полученную смесь очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-82** (10,8 мг, выход 42%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ 8,82-8,86 (м, 1H), 8,25-8,29 (м, 1H), 7,62-7,66 (м, 1H), 7,30-7,36 (м, 1H), 7,05-7,15 (м, 2H), 6,92-7,02 (м, 2H), 6,00-6,06 (м, 2H), 3,66-3,72 (м, 2H), 2,10-2,40 (м, 4H), 1,78-2,07 (м, 5H).

Соединение I-83

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали морфолин-2-карбоновую кислоту (в виде соли HCl) (2 экв.), вместо триэтиламина использовали основание Хюнига (3 экв.) и нагревали содержимое до 120 °C в течение 30 минут в микроволновом реакторе в виде раствора в NMP. Полученную смесь очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 0-95% ацетонитрила в воде (с 0,1% ТФК), с получением желаемого соединения, **Соединения I-83** (10,8 мг, выход 42%) в виде прозрачного стекловидного вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ 8,81-8,85 (м, 1H), 8,35-8,44 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,26-7,35 (м, 1H), 7,04-7,14 (м, 2H), 6,97 (д, 2H), 6,02 (с, 2H), 4,73 (м, 1H), 4,46 (м, 2H), 4,14-4,20 (м, 1H), 3,97 (м, 1H), 3,89 (д, 2H).

Соединение I-87

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*R*)-пиперидин-2-карбоновую кислоту (4 экв.), использовали 5 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 90 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (9:1). Растворитель удалили под потоком азота, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 20-51% ацетонитрила в воде (в 0,1% ТФК), с получением желаемого соединения, **Соединения I-87** (12 мг, выход 48%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ 8,79-8,83 (м, 1H), 8,34-8,39 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,27-7,35 (м, 1H), 7,03-7,15 (м, 2H), 6,90-6,98 (м, 2H), 6,02 (с, 2H), 4,61-4,83 (м, 1H), 3,43-3,58 (м, 1H), 2,43-2,51 (м, 1H), 1,69-2,02 (м, 5H), 1,55-1,69 (м, 1H).

Соединение I-84

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*S*)-пиперидин-2-карбоновую кислоту (4 экв.), использовали 5 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 90 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (9:1). Растворитель удалили под потоком азота, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 20-51% ацетонитрила в воде (в 0,1% ТФК), с получением желаемого соединения, **Соединения I-84** (9,6 мг, выход 39%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ 8,79-8,83 (м, 1H), 8,31-8,36 (м, 1H), 7,54-7,58 (м, 1H), 7,27-7,34 (м, 1H), 7,04-7,15 (м, 2H), 6,89-6,97 (м, 2H), 6,01 (с, 2H), 5,65 (ш с, 1H), 4,58-4,80 (м, 1H), 3,42-3,57 (м, 1H), 2,41-2,50 (м, 1H), 1,67-2,02 (м, 4H), 1,55-1,66 (м, 1H).

Соединение I-95

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*R*)-морфолин-3-карбоновую кислоту (4 экв.), вместо триэтиламина использовали основание Хюнига (5 экв.) и нагревали содержимое до 90 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (9:1). Растворитель удалили под потоком азота, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 20-51% ацетонитрила в воде (в 0,1% ТФК), с получением желаемого соединения, **Соединения I-95** (19 мг, выход 76%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,81 (д, 1 H), 8,39 (д, 1 H), 7,57 (с, 1 H), 7,26 - 7,34 (м, 1 H), 7,02 - 7,16 (м, 2 H), 6,93 (д, 2 H), 6,00 (с, 2 H), 5,26 - 5,59 (м, 1 H), 4,55 (д, 2 H), 4,04 (с, 1 H), 3,93 (дд, 1 H), 3,62 - 3,80 (м, 2 H).

Соединение I-96

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*S*)-морфолин-3-карбоновую кислоту (4 экв.), вместо триэтиламина использовали основание Хюнига (5 экв.) и нагревали содержимое до 90 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (9:1). Растворитель удалили под потоком азота, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 20-51% ацетонитрила в воде (в 0,1% ТФК), с получением желаемого соединения, **Соединения I-96** (8 мг, выход 31%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ 8,81 (с, 1H), 8,34-8,42 (м, 1H), 7,51-7,59 (м, 1H), 7,27-7,35 (м, 1H), 7,02-7,15 (м, 2H), 6,94 (с, 2H), 6,01 (с, 2H), 5,37-5,54 (м, 1H), 4,56 (д, 2H), 4,01-4,09 (м, 1H), 3,89-3,96 (м, 1H), 3,61-3,81 (с, 2H).

Соединение I-97

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоновую кислоту (4 экв.), вместо триэтиламина использовали основание Хюнига (5 экв.) и нагревали содержимое до 90 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (9:1). Растворитель удалили под потоком азота, а содержимое растворили в этилацетате. Органический слой промыли 1 н. раствором хлористоводородной кислоты, водой и насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-97** (3,4 мг, выход 12%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ 8,84-8,89 (м, 1H), 8,42-8,49 (м, 1H), 7,62-7,69 (м, 2H), 7,30-7,40 (м, 4H), 7,06-7,16 (м, 2H), 6,97(м, 2H), 6,12-6,18 (м, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,48-4,58 (м, 1H), 4,14-4,23 (м, 2H), 3,05-3,15 (м, 1H).

Соединение I-98

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-метил-5-(пиперидин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол (4 экв.), Вместо триэтиламина использовали основание Хюнига (5 экв.) и нагревали содержимое до 90 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (9:1). Растворитель удалили под потоком азота, а содержимое растворили в этилацетате. Органический слой промыли 1 н. раствором хлористоводородной кислоты, водой и

насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-98** (5,3 мг, выход 20%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ 8,77-8,83 (м, 1H), 8,37-8,45 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,26-7,36 (м, 1H), 7,03-7,17 (м, 2H), 6,93 (с, 2H), 6,48-6,55 (м, 1H), 6,00 (с, 2H), 4,60-4,75 (м, 1H), 3,45-3,55 (м, 1H), 2,49-2,58 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,15-2,27 (м, 1H), 1,74-1,94 (м, 3H), 1,59-1,73 (м, 1H).

Соединение I-99

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали метилморфолин-3-карбоксилат (4 экв.), вместо триэтиламина использовали основание Хюнига (3 экв.) и нагревали содержимое до 120 °C в течение 2 часов в виде раствора в NMP. Растворитель удалили, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-99** (7 мг, выход 25%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,71-8,75 (м, 1H), 8,21-8,26 (м, 1H), 7,39-7,43 (м, 1H), 7,19-7,29 (м, 1H), 6,97-7,12 (м, 2H), 6,85-6,88 (м, 1H), 6,75-6,82 (м, 1H), 5,90-5,95 (м, 2H), 5,20-5,31 (м, 1H), 4,45 (с, 1H), 3,93-4,01 (м, 1H), 3,82-3,93 (м, 2H), 3,66-3,75 (м, 2H).

Соединение I-105

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали пиперидин-2-карбоксамид (4 экв.), использовали 6 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 60 °C в течение 48 часов в виде раствора в ТГФ/воде (9:1). Растворитель удалили под потоком азота, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 20-51% ацетонитрила в воде (в 0,1% ТФК), с получением желаемого соединения, **Соединения I-105** (12 мг, выход 48%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ 8,80-8,87 (м, 1H), 8,35-8,41 (м, 1H), 7,58-7,65 (м, 1H), 7,28-7,36 (м, 1H), 7,05-7,16 (м, 2H), 6,91-7,02 (м, 2H), 6,03 (с, 2H), 5,53-5,61 (м, 1H), 4,65-4,77 (м, 1H), 3,56-3,69 (м, 1H), 2,37-2,46 (м, 1H), 1,62-2,07 (м, 6H).

Соединение I-106

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-аминотетрагидро-2H-пиран-4-карбоновую кислоту (3,5 экв.), использовали 5 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 200 °C в течение 10 минут в микроволновом реакторе в виде раствора в NMP. Реакционную смесь разбавили водой и отфильтровали. Фильтрат

подщелочили до pH 10 при помощи 3 н. раствора гидроксида натрия и экстрагировали дихлорметаном. Затем фильтрат подкислили до pH 1 при помощи 1 н. раствора хлористоводородной кислоты и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой концентрировали in vacuo, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-106** (2,3 мг, выход 9%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ 8,81-8,87 (м, 1H), 8,31-8,35 (м, 1H), 7,38-7,41 (м, 1H), 7,25-7,34 (м, 1H), 7,04-7,15 (м, 2H), 6,89-6,98 (м, 2H), 6,01 (с, 2H), 3,87-3,96 (м, 2H), 3,76-3,87 (м, 2H), 2,36-2,45 (м, 2H), 2,23-2,33 (м, 2H).

Соединение I-110

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-амино-1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновую кислоту (3 экв.), использовали 5 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 120 °C в течение 18 часов в виде раствора в ДМСО. Не выделяя продукт, неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-110** (8,2 мг, выход 26%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ 8,83 (с, 1H), 8,31-8,36 (м, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,26-7,36 (м, 1H), 7,02-7,14 (м, 2H), 6,91 (с, 2H), 6,00 (с, 2H), 3,75-3,88 (м, 2H), 3,36-3,49 (м, 2H), 2,29 (ш с, 4H), 1,50 (с, 9H).

Соединение I-111

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (2,5 экв.), триэтиламин не использовали и нагревали содержимое до 120 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ. Растворитель удалили под потоком азота, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 20-51% ацетонитрила в воде (в 0,1% ТФК), с получением желаемого соединения, **Соединения I-111** (13,9 мг, выход 55%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ 8,82-8,86 (м, 1H), 8,28-8,34 (м, 1H), 7,68-7,73 (м, 1H), 7,24-7,35 (м, 6H), 6,93-7,15 (м, 5H), 6,00-6,06 (м, 2H), 5,24 (с, 2H), 4,27-4,33 (м, 2H), 3,10-3,16 (м, 2H).

Соединение I-122

В колбе объемом 25 мл растворили Соединение **I-110** (0,056 г, 0,096 ммоль) в ДХМ (объем: 2 мл) и ТФК (2 мл, 26,0 ммоль). После перемешивания в течение 3 часов при комнатной температуре реакция была завершена. Растворитель удалили in vacuo с

получением чистого продукта, **Соединения I-122** (13,9 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ 8,78-8,86 (м, 1H), 8,30-8,38 (м, 1H), 7,26-7,38 (м, 2H), 7,01-7,15 (м, 2H), 6,84-6,96 (м, 2H), 5,97 (с, 2H), 3,36-3,51 (м, 4H), 2,50-2,67 (м, 4H).

Соединение I-126

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 6-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоновую кислоту (3 экв.), триэтиламин не использовали и нагревали содержимое до 120 °C в течение 18 часов в виде раствора в ДМСО. Реакционную смесь отфильтровали и непосредственно очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-126** (11 мг, выход 38%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ 8,82-8,85 (м, 1H), 8,33-8,37 (м, 1H), 7,53-7,59 (м, 2H), 7,27-7,34 (м, 1H), 7,10 (м, 2H), 6,86-6,97 (м, 4H), 5,01 (с, 2H), 5,96 (м, 1H), 4,35-4,45 (м, 1H), 4,04-4,15 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,04 (м, 2H).

Соединение I-127

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоновую кислоту (3 экв.), триэтиламин не использовали и нагревали содержимое до 120 °C в течение 18 часов в виде раствора в ДМСО. Реакционную смесь отфильтровали и непосредственно очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-127** (5,2 мг, выход 18%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ 8,83-8,87 (м, 1H), 8,37-8,42 (м, 1H), 7,57-7,63 (м, 1H), 7,42-7,48 (м, 1H), 7,28-7,36 (м, 1H), 7,05-7,16 (м, 2H), 6,90-7,00 (м, 2H), 6,71-6,80 (м, 2H), 6,02 (с, 2H), 5,94-5,99 (м, 1H), 4,42-4,51 (м, 1H), 3,99-4,13 (м, 1H), 3,16-3,27 (м, 2H), 2,94-3,02 (м, 1H).

Соединение I-128

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоновую кислоту (3 экв.), триэтиламин не использовали и нагревали содержимое до 60 °C в течение 18 часов в виде раствора в ДМСО, затем нагревали до 120 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь отфильтровали и непосредственно очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-128** (5,7 мг, выход 20%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,83 (м, 1 H), 8,31 (м, 1 H), 7,68 (м, 1 H), 7,28 (м, 2 H), 7,03 (м, 6 H), 6,02 (с, 2 H), 5,21 (с, 2 H), 4,27 (м, 2 H), 3,08 (м, 2 H).

Соединение I-130

Раствор **Соединения I-122** (в виде соли ТФК) в дихлорметане обработали триэтиламином (2 экв.) и пропионилхлоридом (1,1 экв.) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 18 h. Суспензия сохранилась, поэтому содержимое обработали 5 каплями NMP (содержимое стало прозрачным) и дополнительно по 1 эквиваленту пропионилхлорида и триэтиламина. Затем содержимое перемешивали при 25 °C в течение 18 часов. Растворитель удалили in vacuo а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-130** (5,5 мг, выход 47%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ 8,82-8,86 (м, 1H), 8,33-8,38 (м, 1H), 7,38-7,42 (м, 1H), 7,28-7,36 (м, 1H), 7,05-7,15 (м, 2H), 6,89-6,99 (м, 2H), 6,00 (с, 2H), 4,04-4,13 (м, 1H), 3,82-3,92 (м, 1H), 3,55-3,64 (м, 1H), 3,44-3,52 (м, 1H), 2,21-2,52 (м, 7H), 1,16 (т, 3H).

Соединение I-131

Раствор **Соединения I-122** (в виде соли ТФК) в дихлорметане обработали триэтиламином (2 экв.) и метилкарбонохлоридатом (1,1 экв.) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 18 часов. Суспензия сохранилась, поэтому содержимое обработали 5 каплями NMP (содержимое стало прозрачным) и дополнительно по 1 эквиваленту метилкарбонохлоридата и триэтиламина. Затем содержимое перемешивали при 25 °C в течение 18 часов. Растворитель удалили in vacuo а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-131** (3,8 мг, выход 32%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ 8,81-8,86 (м, 1H), 8,30-8,37 (м, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,26-7,34 (м, 1H), 7,04-7,15 (м, 2H), 6,93 (м, 2H), 6,00 (с, 2H), 3,88 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,42-3,52 (м, 2H), 2,28-2,34 (ш с, 4H).

Соединение I-132

Раствор **Соединения I-122** (в виде соли ТФК) в дихлорметане обработали триэтиламином (2 экв.) и этилизоцианатом (1,1 экв.) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 18 часов. Суспензия сохранилась, поэтому содержимое обработали 5 каплями NMP (содержимое стало прозрачным) и дополнительно по 1 эквиваленту этилизоцианата и триэтиламина. Затем содержимое перемешивали при 25 °C в течение 18 часов. Растворитель удалили in vacuo, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-132** (5,9 мг, выход 49%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ 8,83-8,86 (м, 1H), 8,32-8,37 (м, 1H), 7,38-7,41 (м, 1H), 7,28-7,34 (м, 1H), 7,05-7,15 (м, 2H), 6,89-6,99 (м, 2H), 6,00 (с, 2H), 3,74-3,83 (м, 2H), 3,37-3,45 (м, 2H), 3,19-3,26 (м, 2H), 2,30 (с, 4H), 1,14 (с, 3H).

Соединение I-153

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-(метиламино)бензойную кислоту, использовали 5 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 120 °C в течение 12 часов в виде раствора в ТГФ. Растворитель удалили под вакуумом, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-153** (5,5 мг, выход 40%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ 8,80-8,85 (м, 1H), 8,12-8,21 (м, 2H), 7,71-7,78 (м, 1H), 7,53-7,64 (м, 3H), 7,28-7,36 (м, 1H), 7,06-7,17 (м, 2H), 6,91-7,02 (м, 2H), 6,04 (с, 2H), 3,72 (с, 3H).

Соединение I-161 и Соединение I-162

Указанные в заголовке соединения получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-метилпиперидин-2-карбоновую кислоту, вместо триэтиламина использовали основание Хюнига (5 экв.) и нагревали содержимое до 120 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (5:1). Растворитель удалили под вакуумом, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемых соединений, **Соединения I-161** (цис, рацемическое, 5,1 мг, выход 20%) в виде твердого вещества, и **Соединения I-162** (транс, рацемическое, 1,3 мг, 5%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) **Соединение I-161** δ 8,77-8,80 (м, 1H), 8,30-8,34 (м, 1H), 7,52-7,56 (м, 1H), 7,23-7,32 (м, 1H), 6,99-7,12 (м, 2H), 6,87-6,94 (м, 2H), 5,98 (с, 2H), 5,24-5,30 (м, 1H), 4,50-4,61 (м, 1H), 3,72-3,83 (м, 1H), 2,09-2,21 (м, 1H), 1,91-2,00 (м, 1H), 1,72-1,81 (м, 2H), 1,48-1,62 (м, 1H), 1,22 (д, *J*=7,43 Гц, 3H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) **Соединение I-162** δ 8,78-8,80 (м, 1H), 8,31-8,35 (м, 1H), 7,55-7,58 (м, 1H), 7,24-7,32 (м, 1H), 7,01-7,12 (м, 2H), 6,87-6,96 (м, 2H), 5,99 (с, 2H), 5,29-5,39 (м, 1H), 3,44-3,57 (м, 1H), 2,67-2,75 (м, 1H), 1,78-2,03 (м, 3H), 1,54-1,72 (м, 2H), 1,19 (д, 3H).

Соединение I-197

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-(пиперидин-4-илокси)уксусную кислоту, вместо триэтиламина использовали основание Хюнига (5 экв.) и нагревали содержимое до 100 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Растворитель удалили in vacuo а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой

ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-197** (3 мг, выход 11%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ 8,80-8,84 (м, 1H), 8,24-8,30 (м, 1H), 7,57-7,64 (м, 1H), 7,29-7,35 (м, 1H), 7,05-7,16 (м, 2H), 6,92-7,01 (м, 2H), 6,00-6,05 (м, 2H), 4,28-4,36 (м, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,97-4,05 (м, 2H), 3,82-3,89 (м, 1H), 2,05-2,16 (м, 2H), 1,87-1,95 (м, 2H).

Соединение I-214

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-аминобутановую кислоту и содержимое перемешивали в течение 14 часов. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-214** (20 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,09 (ш с, 1H), 9,08 (д, 1H), 8,21 (д, 1H), 8,19 (ш с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,21-7,18 (м, 2H), 7,08 (ддд, 1H), 6,82 (т, 1H), 5,88 (с, 2H), 3,50 (дд, 2H), 2,30 (дд, 2H), 1,86-1,79 (м, 2H).

Соединение I-215

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-(метиламино)бутановую кислоту. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-215** (31 мг, выход 81%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,10 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,22-7,18 (м, 2H), 7,08 (т, 1H), 6,86 (т, 1H), 5,90 (с, 2H), 1,88 (т, 2H), 3,30 (д, 3H), 2,30 (т, 2H), 1,90-1,82 (м, 2H).

Соединение I-219

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали N-метил-D-валин. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-219** (17 мг, выход 43%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,74 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,27-7,22 (м, 1H), 7,09-6,98 (м, 2H), 6,87 (д, 1H), 6,81 (т, 1H), 5,93 (с, 2H), 4,71 (д, 1H), 3,31 (с, 3H), 2,51-2,43 (м, 1H), 1,14 (д, 3H), 0,96 (д, 3H).

Соединение I-221

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали N-метил-D-лейцин. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-221** (31 мг, выход 76%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,86 (ш с, 1H), 9,07 (д, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,20-7,15 (м, 1H), 7,16 (д, 1H), 7,08-7,05 (м, 1H), 6,85 (т, 1H), 5,83 (дд, 2H), 3,12 (д, 3H), 3,05-3,00 (м, 1H), 1,91-1,82 (м, 1H), 1,76-1,68 (м, 1H), 1,51-1,47 (м, 1H), 0,89 (д, 3H), 0,85 (д, 3H).

Соединение I-185

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-(трифторметил)пирролидин-3-карбоновую кислоту. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-185** (51 мг, выход 87%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,05 (д, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,29 (к, 1H), 7,24 (д, 1H), 7,21-7,16 (м, 1H), 7,07 (т, 1H), 6,78 (т, 1H), 5,88 (с, 2H), 4,29 (д, 1H), 3,98 (д, 1H), 3,95-3,75 (м, 2H), 2,64-2,37 (м, 2H).

Соединение I-180

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-амино-4,4,4-трифторбутановую кислоту. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-180** (24 мг, выход 58%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,29 (ш с, 1H), 9,07 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,15-8,12 (м, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,28 (к, 1H), 7,18 (т, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,07 (т, 1H), 6,83 (т, 1H), 5,84 (с, 2H), 4,95-4,92 (м, 1H), 3,03-2,94 (м, 2H).

Соединение I-178

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-амино-4-(метилсульфонил)бутановую кислоту. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-178** (6 мг, выход 14%) в виде твердого вещества.

H^1 ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,78 (д, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,29-7,23 (м, 1H), 7,10-7,04 (м, 1H), 7,03 (т, 1H), 6,91 (д, 1H), 6,89 (т, 1H), 5,98 (с, 2H), 5,24 (дд, 1H), 3,38-3,25 (м, 1H), 3,22-3,16 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,67-2,58 (м, 1H), 2,47-2,38 (м, 1H).

Соединение I-72

Указанное соединение получили по способу, описанному выше для **Соединения I-71**, за исключением того, что растворитель для реакции представлял собой ТГФ, а выделение продукта выполняли с ДХМ и насыщенным солевым раствором (22 мг, 31%).

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,06 (д, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,23-7,17 (м, 2H), 7,08-7,03 (м, 1H), 6,77-6,73 (м, 1H), 5,86 (с, 2H), 4,33-4,24 (м, 2H), 4,11-4,03 (м, 2H), 3,60-3,55 (м, 1H), 3,14-3,07 (м, 2H), 2,85-2,78 (м, 2H).

Соединение I-103

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали D-лейцин. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-103** (18 мг, выход 46%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,67 (ш с, 1H), 9,07 (д, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,28 (дд, 1H), 7,20-7,14 (м, 1H), 7,14 (д, 1H), 7,07 (т, 1H), 6,84 (т, 1H), 5,89-5,80 (м, 2H), 4,74-4,64 (м, 1H), 1,86-1,79 (м, 1H), 1,70-1,58 (м, 2H), 0,90 (д, 3H), 0,67 (д, 3H).

Соединение I-148

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*R*)-2-амино-3,3-диметилбутановую кислоту. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-148** (33 мг, выход 83%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,84 (ш с, 1 H), 9,09 (д, 1 H), 8,27 (д, 1 H), 7,43-7,27 (м, 2 H), 7,33-7,27 (м, 1 H), 7,18 (т, 1 H), 7,15 (д, 1 H), 7,08 (т, 1 H), 6,85 (т, 1 H), 5,85 (с, 2 H), 4,58 (д, 1 H), 0,96 (с, 9 H).

Соединение I-151

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*S*)-2-амино-3,3-диметилбутановую кислоту. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-151** (22 мг, выход 59%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,84 (ш с, 1 H), 9,09 (д, 1 H), 8,27 (д, 1 H), 7,43-7,27 (м, 2 H), 7,33-7,27 (м, 1 H), 7,18 (т, 1 H), 7,15 (д, 1 H), 7,08 (т, 1 H), 6,85 (т, 1 H), 5,85 (с, 2 H), 4,58 (д, 1 H), 0,96 (с, 9 H).

Соединение I-137

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали N-метил-L-лейцин. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-137** (14 мг, выход 36%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,79 (д, 1H), 8,34 (д, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,27 (дд, 1H), 7,10-7,01 (м, 2H), 6,95-6,90 (м, 2H), 5,98 (с, 2H), 5,57-5,47 (м, 1H), 3,44 (д, 3H), 2,03-1,98 (м, 2H), 1,74-1,51 (м, 1H), 1,00 (д, 3H), 0,98 (д, 3H).

Соединение I-115

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали этил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-3-карбоксилат (4 экв.) и проводили реакцию в ТГФ. Выделение продукта выполняли в дихлорметане и насыщенном солевом растворе. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-115** (42 мг, выход 37%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,47 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,21-7,16 (м, 1H), 7,01 (т, 1H), 6,95 (т, 1H), 6,84 (т, 1H), 6,65 (д, 1H), 5,98 (с, 2H), 5,35 (с, 2H), 4,59 (т, 2H), 4,48 (к, 2H), 4,30 (т, 2H), 1,44 (т, 3H).

Соединение I-16

Промежуточное соединение 1 (0,030 г, 0,080 ммоль) разбавили ТГФ (2,0 мл), затем добавили 3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин (0,031 г, 0,161 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50 °C и перемешивали в течение 1 часа. В это время анализ ЖХ/МС не показал наличие продукта, поэтому добавили ТЕА (0,056 мл, 0,401 ммоль) и нагревали полученную реакционную смесь до 80 °C в течение ночи. Наутро анализ ЖХ/МС показал, что реакция завершена. Неочищенную реакционную смесь концентрировали и очистили хроматографией на SiO_2, используя градиент 0-50% (7:1 ACN/MeOH) в ДХМ, с получением желаемого соединения в виде белого твердого вещества (32 мг, 72%).

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,08 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,30 (дд, 1H), 7,23 (д, 1H), 7,19 (т, 1H), 7,07 (т, 1H), 6,81 (т, 1H), 5,89 (с, 2H), 5,24 (с, 2H), 4,33-4,25 (м, 4H).

Соединение I-112

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали D-серин и проводили реакцию в ТГФ/воде. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-112** (4 мг, выход 15%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,78 (д, 1H), 8,27 (дд, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,29-7,23 (м, 1H), 7,07 (т, 1H), 7,02 (т, 1H), 6,92-6,91 (м, 1H), 6,88 (т, 1H), 5,97 (с, 2H), 5,13 (т, 1H), 4,09 (д, 2H).

Соединение I-86

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали D-валин и проводили реакцию в ТГФ/воде. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-86** (2 мг, выход 7%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,80 (д, 1 H), 8,32 (д, 1 H), 7,57 (с, 1 H), 7,31-7,25 (м, 1 H), 7,10-7,02 (м, 2 H), 6,95 (с, 1 H), 6,95-6,91 (м, 1 H), 6,00 (с, 2 H), 4,85 (д, 1 H), 2,45-2,36 (м, 1 H), 1,11 (д, 3 H), 1,10 (д, 3 H).

Соединение I-88

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали L-лейцин и проводили реакцию в ТГФ/воде. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-88** (3 мг, выход 10%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,67 (ш с, 1H), 9,07 (д, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,28 (дд, 1H), 7,20-7,14 (м, 1H), 7,14 (д, 1H), 7,07 (т, 1H), 6,84 (т, 1H), 5,89-5,80 (м, 2H), 4,74-4,64 (м, 1H), 1,86-1,79 (м, 1H), 1,70-1,58 (м, 2H), 0,90 (д, 3H), 0,67 (д, 3H).

Соединение I-67

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали глицин и проводили реакцию в ТГФ/воде. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-67** (8 мг, выход 33%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,72 (ш с, 1H), 9,07 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,14 (ш с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,21-7,16 (м, 1H), 7,16 (д, 1H), 7,07 (т, 1H), 6,80 (т, 1H), 5,86 (с, 2H), 4,15 (д, 2H).

Соединение I-69

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали L-валин и проводили реакцию в ТГФ/воде. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-69** (24 мг, выход 66%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,80 (д, 1H), 8,32 (д, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,31-7,25 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 2H), 6,95 (с, 1H), 6,95-6,91 (м, 1H), 6,00 (с, 2H), 4,85 (д, 1H), 2,45-2,36 (м, 1H), 1,11 (д, 3H), 1,10 (д, 3H).

Соединение I-89

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали N-метил-L-валин и проводили реакцию в ТГФ/воде. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-89** (22 мг, выход 76%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,74 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,27-7,22 (м, 1H), 7,09-6,98 (м, 2H), 6,87 (д, 1H), 6,81 (т, 1H), 5,93 (с, 2H), 4,71 (д, 1H), 3,31 (с, 3H), 2,51-2,43 (м, 1H), 1,14 (д, 3H), 0,96 (д, 3H).

Соединение I-79

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 1,1-диоксид тиоморфолина и проводили реакцию в ТГФ/воде. Выделение продукта выполняли в дихлорметане и насыщенном солевом растворе. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-79** (4 мг, выход 16%).

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,47-8,45 (м, 1H), 8,33 (д, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,19 (дд, 1H), 7,02 (т, 1H), 6,96 (т, 1H), 6,84 (т, 1H), 6,57 (д, 1H), 5,94 (с, 2H), 4,36 (дд, 2H), 3,19 (дд, 2H).

Соединение I-68

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали L-серин и проводили реакцию в ТГФ/воде. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с

получением желаемого соединения, **Соединения I-68** (12 мг, выход 48%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,78 (д, 1H), 8,27 (дд, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,29-7,23 (м, 1H), 7,07 (т, 1H), 7,02 (т, 1H), 6,92-6,91 (м, 1H), 6,88 (т, 1H), 5,97 (с, 2H), 5,13 (т, 1H), 4,09 (д, 2H).

Соединение I-65

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали *трет*-бутиламин (50 экв.) и нагревали реакционную смесь до 60 °C в течение 48 часов в виде раствора в ТГФ. Реакционную смесь концентрировали in vacuo, а неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-30% (7:1 ацетонитрил/метанол) в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-65** (19 мг, выход 96%) в виде твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,45 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,40 (ш с, 1H), 7,21-7,16 (м, 1H), 7,03-6,91 (м, 3H), 6,61 (д, 1H), 5,93 (с, 2H), 1,58 (с, 9H).

Соединение I-113

Указанное соединение получили посредством обработки **Соединения I-115** $LiOH·H_2O$ в смеси растворителей 2:1:1 ТГФ:MeOH:воды. По завершении декарбоксилирования реакционную смесь подкислили 1 н. раствором HCl, а затем экстрагировали (3 раза) дихлорметаном. Органические части объединили, высушили (Na_2SO_4), отфильтровали, а затем концентрировали. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% MeOH в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения, **Соединения I-113**, в виде белого твердого вещества (5 мг, 5%).

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,07 (д, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,41 (д, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,32-7,28 (м, 1H), 7,24 (д, 1H), 7,19 (т, 1H), 7,07 (т, 1H), 6,81 (т, 1H), 5,89 (с, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,28-4,16 (м, 4H).

Соединение I-174

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-аминопропановую кислоту и нагревали содержимое до 110 °C в течение 14 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-174** (17 мг, 56%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,80 (ш с, 1 H), 8,17 (ш с, 1 H), 7,55 (с, 1 H), 7,29 (д, 1 H), 7,01 - 7,15 (м, 2 H), 6,95 (ш с, 1 H), 6,91 (д, 1 H), 6,00 (ш с, 2 H), 3,96 (т, 2 H), 2,77 (т, 2H).

Соединение I-169

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-(метиламино)пропановую кислоту и нагревали содержимое до 110 °C в течение 4 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Реакционную смесь концентрировали in vacuo, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-169** (14 мг, выход 56%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,71 (д, 1 H), 8,17 (д, 1 H), 7,48 (с, 1 H), 7,19 (д, 1 H), 6,89 - 7,05 (м, 2 H), 6,84 (д, 2 H), 5,90 (с, 2 H), 4,05 (т, 2 H), 3,42 (д, 3 H), 2,71 (т, 2 H),

Соединение I-170

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-метил-3-(метиламино)пропановую кислоту и нагревали содержимое до 110 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Реакционную смесь концентрировали in vacuo, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-170** (13 мг, выход 51%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,68 (д, 1 H), 8,09 (д, 1 H), 7,38 (с, 1 H), 7,14 - 7,21 (м, 1 H), 6,90 - 7,02 (м, 2 H), 6,76 - 6,83 (м, 2 H), 5,87 (с, 2 H), 4,01 (дд, 1 H), 3,77 (дд, 1 H), 3,34 (д, 3 H), 2,92 (м, 1 H), 1,14 (д, 3 H).

Соединение I-171

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*R*)-2-(аминометил)-3-метилбутановую кислоту и нагревали содержимое до 110 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Реакционную смесь концентрировали in vacuo, добавили метанол, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-171** (15 мг, выход 57%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ м.д. 8,86 (д, 1 H), 8,29 (д, 1 H), 7,60 (с, 1 H), 7,33 (д, 1 H), 7,06 - 7,17 (м, 2 H), 6,99 - 7,05 (м, 1 H), 6,95 (д, 1 H), 6,04 (с, 2 H), 3,93 - 4,08 (м, 2 H), 2,71 (ддд, 1 H), 2,10 (дк, 1 H), 1,07 - 1,20 (м, 6 H).

Соединение I-173

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*S*)-2-(аминометил)-3-

метилбутановую кислоту и нагревали содержимое до 110 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Реакционную смесь концентрировали in vacuo, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-173** (18 мг, выход 68%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,84 (д, 1 H), 8,25 (д, 1 H), 7,56 (с, 1 H), 7,31 (д, 1 H), 7,04 - 7,15 (м, 2 H), 6,96 - 7,01 (м, 1 H), 6,93 (д, 1 H), 6,01 (с, 2 H), 3,91 - 4,04 (м, 2 H), 2,71 (дт, 1 H), 2,04 - 2,14 (м, 1 H), 1,14 (д, 3 H), 1,10 (д, 3 H).

Соединение I-181

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*R*)-3-амино-4-метилпентановую кислоту и нагревали содержимое до 100 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Реакционную смесь концентрировали in vacuo, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-181** (7 мг, выход 21%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,85 (д, 1 H), 8,29 (д, 1 H), 7,65 (с, 1 H), 7,30 - 7,37 (м, 1 H), 7,07 - 7,16 (м, 2 H), 6,98 - 7,03 (м, 2 H), 6,05 (с, 2 H), 4,91 – 4,96 (м, 1 H), 2,71 - 2,86 (м, 2 H), 2,05 - 2,13 (м, 1 H), 1,08 (дд, 6 H).

Соединение I-182

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*S*)-3-амино-4-метилпентановую кислоту и нагревали содержимое до 100 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Реакционную смесь концентрировали in vacuo, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-182** (7 мг, выход 24%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,79 - 8,85 (м, 1 H), 8,23 - 8,28 (м, 1 H), 7,63 (д, 1 H), 7,30 (ш с, 1 H), 7,03 - 7,15 (м, 2 H), 6,94 - 7,02 (м, 2 H), 6,03 (ш с, 2 H), 2,66 - 2,85 (м, 2 H), 2,01 - 2,13 (м, 2 H), 1,00 - 1,10 (м, 6 H).

Соединение I-195 и Соединение I-196

Указанные в заголовке соединения получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-метил-3-(метиламино)пентановую кислоту и нагревали содержимое при 100 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Реакционную смесь концентрировали in vacuo, а

неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением двух соединений, **Соединения I-195** (5 мг, выход 16%) и **Соединения I-196** (12 мг, выход 41%).

^{1}H ЯМР для **Соединения I-195** (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,82 (д, 1 H), 8,28 (д, 1 H), 7,57 (с, 1 H), 7,29 - 7,34 (м, 1 H), 7,05 - 7,15 (м, 2 H), 6,93 - 6,98 (м, 2 H), 6,02 (с, 2 H), 2,92 (м, 2 H), 2,75 - 2,82 (м, 3 H), 2,10 - 2,19 (м, 2 H), 1,13 (д, 3 H) 1,00 (д, 3 H).

^{1}H ЯМР для **Соединения I-196** (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,83 (д, 1 H), 8,21 (д, 1 H), 7,64 (с, 1 H), 7,29 - 7,35 (м, 1 H), 7,05 -7,14 (м, 2 H), 6,95 - 7,01 (м, 2 H), 6,03 (с, 2 H), 3,27 (с, 3 H).

Соединение I-202

Указанное в заголовке соединение получили в 3 стадии:

Стадия 1: Синтез (*R*)-метил-3-((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-

1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-метилпентаноата

К перемешиваемому раствору **Соединения I-181** в эфире/метаноле (3:1) медленно добавили TMS-диазометан (2 экв.) при 23 °C. Смесь перемешивали в течение 30 минут и удалили растворитель in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле с получением желаемого промежуточного соединения, (*R*)-метил-3-((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-

(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-метилпентаноата (58 мг, выход 56%).

Стадия 2: Синтез (*R*)-метил-3-((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-

1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)(метил)амино)-4-метилпентаноата

К охлажденному до 0 °C раствору (*R*)-метил-3-((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-

(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-метилпентаноата в ДМФА добавили гидрид натрия (1,2 экв.), затем йодметан (1,1 экв.). Смесь перемешивали и нагревали до 23 °C. Реакцию погасили водой и разделили слои. Водный слой экстрагировали дихлорметаном, а органический слой высушили, отфильтровали и концентрировали. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: Синтез Соединения I-202

К перемешиваемому раствору (*R*)-метил-3-((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)(метил)амино)-4-метилпентаноата в ТГФ/воде/метаноле (3:1:1) добавили твердый гидроксид натрия (3 экв.). Содержимое перемешивали при 23 °C в течение 18 часов. Растворитель удалили in vacuo, а

неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением **Соединения I-202** (0,5 мг, выход 12%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,83 (д, 1 H), 8,29 (д, 1 H), 7,58 (с, 1 H), 7,32 (дд, 2 H), 7,06 - 7,15 (м, 1 H), 6,93 - 6,99 (м, 2 H), 6,02 (с, 2 H), 2,90 (дд, 2 H), 2,75 - 2,82 (м, 3 H), 2,14 (м, 2 H), 1,13 (д, 3 H), 1,00 (д, 3 H).

Соединение I-206

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-амино-2,2-дифторпропановую кислоту и нагревали содержимое до 110 °C в течение 18 часов в виде раствора в диоксане/воде (10:1). Реакционную смесь концентрировали in vacuo, добавили метанол, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-206** (20 мг, выход 22%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,78 (д, 1 H), 8,22 (д, 1 H), 7,61 (с, 1 H), 7,25 - 7,31(м, 1 H), 7,07 - 7,12 (м, 1 H), 7,05 (т, 1 H), 6,96 (д, 1 H), 6,89 (т, 1 H), 6,00 (с, 2 H), 4,35 (т, 2 H).

Соединение I-251

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*S*)-3-амино-4,4-диметилпентановую кислоту и нагревали содержимое до 110 °C в течение 18 часов в виде раствора в диоксане/воде (10:1). Реакционную смесь концентрировали in vacuo, добавили метанол, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-251** (15 мг, выход 44%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,83 (д, 1 H), 8,26 (д, 1 H), 7,63 (с, 1 H), 7,29 - 7,35 (м, 1 H), 7,06 - 7,16 (м, 2 H), 7,02 (д, 1 H), 6,95 - 7,00 (м, 1 H), 6,04 (с, 2 H), 2,82 - 2,88 (м, 1 H), 2,72 (дд, 2 H), 1,08 (с, 9 H).

Соединение I-266

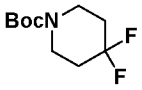
Раствор 5,5-дифторпиперидин-2-карбоновой кислоты (2,5-3,0 эквивалента), триэтиламина (8,0-10 эквивалентов) и **Промежуточного соединения 1** перемешивали в диоксане/воде (отношение 2:1) при 100 °C до полного расходования исходного материала по ЖХ/МС, следуя общему способу B. Раствор вылили в 1 н. раствор HCl и экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы высуши над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. В результате очистки хроматографией на силикагеле (градиент 3-8% метанола в дихлорметане) получили желаемое соединение, **Соединение I-266,** (29 мг, суммарный выход для 2 экспериментов) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,20 (прибл. к., 1H), 7,03 (прибл. т, 1H), 6,96 (прибл. т, 1H), 6,69 (прибл. т, 1H), 6,58 (д, 1H), 6,22 (д, 1H), 6,08 (д, 1H), 5,95 (м, 1H), 4,59 (м, 1H), 3,53 (дд, 1H), 2,37 (ш д., 1H), 2,08 (м, 2H), 1,57 (м, 1H).

Соединение I-263

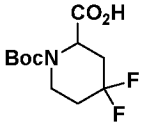
Указанное в заголовке соединение получили в 4 стадии:

Стадия 1: Синтез *трет*-бутил-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилата



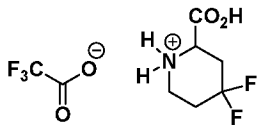
Суспензию 4,4-дифторпиперидина гидрохлорида и триэтиламина (2,2 эквивалента) в дихлорметане медленно добавили к раствору ди-*трет*-бутилдикарбоната (1,1 эквивалента) в дихлорметане при помощи пипетки (примечание: наблюдали выделение газа). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного расходования исходного материала по ЯМР. Реакционную смесь разбавили дихлорметаном и промыли полунасыщенным раствором хлорида аммония. Органический слой высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. В результате очистки хроматографией на силикагеле (2% этилацетата в гексане) получили *трет*-ббутил-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилат (73%).

Стадия 2: Синтез 1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4,4-дифторпиперидин-2-карбоновой кислоты



0,5 М раствор *трет*-бутил-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилата, тетраметилэтилендиамина (TMEDA, 1,0 эквивалент) в безводном эфире при -78 °C по каплям обрабатывали *втор*-бутиллитием (1,2 эквивалента) и перемешивали в течение 2 часов. Затем ввели газообразный диоксид углерода, барботируя в течение 2 минут. Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 10 минут, нагрели до температуры окружающей среды и перемешивали еще один час. Затем полученную смесь погасили водой, подкислили до pH 2 при помощи 1 н. раствора HCl и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. В результате очистки хроматографией на силикагеле (градиент 20-50% этилацетата в гексане) получили 1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4,4-дифторпиперидин-2-карбоновую кислоту (87%).

Стадия 3: Синтез 2-карбокси-4,4-дифторпиперидиния трифторацетата



Раствор трифторуксусной кислоты (20 эквивалентов) и 1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4,4-дифторпиперидин-2-карбоновой кислоты перемешивали в дихлорметане при комнатной температуре до полного расходования исходного материала по ЖХ/МС. Реакционную смесь концентрировали in vacuo с получением 2-карбокси-4,4-дифторпиперидиния трифторацетата (**Промежуточное соединение WW**) в виде вязкого бледно-оранжевого вещества (>99%), которое использовали без дополнительной обработки.

Стадия 4: Синтез Соединения I-263

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-карбокси-4,4-дифторпиперидиния трифторацетат (2,4 экв.) и нагревали содержимое до 100 °C. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 2-7% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-263** (26 мг, выход 56%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ацетон-d_6) δ 8,88 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,31 (прибл. к., 1H), 7,14 (прибл. т, 1H), 7,08 (прибл. т, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,90 (прибл. т, 1H), 5,96 (с, 2H), 5,70 (ш д., 1H), 4,69 (ш д., 1H), 3,68 (прибл. т, 1H), 2,84 (м, 1H), 2,52 (м, 1H), 2,23 (м, 2H).

Соединение I-247

Смесь **Промежуточного соединения 1** (26,0 мг), (2S)-3-метил-2-(метиламино)пентановой кислоты (0,030 г, 3 экв.) и триэтиламина (0,096 мл, 10 экв.) в 10:1 смеси ТГФ/воды нагревали при 85 °C в течение 16 часов, следуя способу B. Реакционную смесь охладили, растворитель удалили, а полученное неочищенное вещество очистили препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого продукта, **Соединения I-247** в виде твердого вещества (2,4 мг, выход 7,2%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8.80 (д, 1 H), 8,32 (д, 1 H), 7,51 (с, 1 H), 7,26 - 7,32 (м, 1 H), 7,02 - 7,13 (м, 2 H), 6,92 - 6,95 (м, 1 H), 6,91 (д, 1 H), 5,99 (с, 2 H), 5,49 (с, 1 H) , 3,44 (д, 3 H), 2,03 (с, 1 H), 1,03 (т, 3 H), 0,98 (дд, 2 H), 0,85 - 0,92 (м, 3 H).

Соединение I-255

Смесь Промежуточного соединения 1 (36,0 мг), 4-изопропилпиперидин-4-карбоновой кислоты (3экв.) и TEA (10 экв.) в 10:1 смеси ТГФ/воды нагревали при 90 °C в течение 3 часов, следуя общему способу B. Реакционную смесь охладили, растворитель

удалили, а полученное неочищенное вещество очистили с получением желаемого продукта, **Соединения I-255** в виде белого твердого вещества (22 мг, выход 49%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 8,49 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,20 - 7,25 (м, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,01- 7,05 (м, 3H), 6,67 (д, 1H), 5,98 (с, 2H), 4,80 (д, 2H), 3,72 - 3,79 (м, 1H), 3,23 (т, 2H), 2,35 (д, 3H), 1,80 - 1,92 (м, 2H), 1,62 (тд, 2H), 1,41 (т, 1H), 0,97 (д, 6H)

Соединение I-254

Смесь **Промежуточного соединения 1** (35,0 мг), 4 2-(пиперидин-4-ил)бензойной кислоты (3 экв.) и TEA (10 экв.) в 10:1 смеси ТГФ/воды нагревали при 90 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь охладили, растворитель удалили, а смесь обработали 1 н. раствором HCl, и полученное неочищенное вещество очистили препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого продукта, **Соединения I-25**4 в виде белого твердого вещества (1 мг, выход 2%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,45 (д, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,99 (дд, 1H), 7,51 - 7,56 (м, 1H), 7,39 - 7,44(м, 2H), 7,32 (т, 1H), 7,17 - 7,24 (м, 1H), 6,95 - 7,09 (м, 2H), 6,86 - 6,93 (м, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,98 (с, 2H), 4,90 (ш с, 2H), 3,94 (ш с, 1H), 3,21 (т, 2H), 2,03 - 2,09 (м, 2H), 1,80 - 1,90 (м, 2H)

Соединение I-256

Смесь **Промежуточного соединения 1** (20,0 мг), 4-(*трет*-пентил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (3 экв., в виде соли ТФК) и TEA (10 экв.) в 10:1 смеси ТГФ/воды нагревали при 90 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь охладили, органический растворитель удалили, добавили 1 н. HCl, а полученный остаток отфильтровали с получением желаемого продукта, **Соединения I-256** в виде белого твердого вещества (13,4 мг, выход 47%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 8,45 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,15 - 7,22 (м, 1H), 6,99 - 7,07 (м, 1H), 6,96 (т, 1H), 6,85 (т, 1H), 6,58 (д, 1H), 5,97 (с, 2H), 4,69 (д, 2H), 3,04 (т, 2H), 2,25 (д, 2H), 1,71 (тд, 2H), 1,35- 1,45 (м, 2H), 0,90 - 0,95 (м, 6H), 0,87 (т, 3H)

Соединение I-258

К раствору (S)-2-((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-метилбутановой кислоты (**Соединение I-69**, 0,040 г, 0,088 ммоль) в ДХМ (1,8 мл) добавили CDI (0,043 г, 0,264 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 45 °C в течение 60 минут. Затем добавили DBU (0,013 мл, 0,088 ммоль) и циклопропансульфонамид (0,053 г, 0,440 ммоль). Реакцию продолжали еще 40 минут при той же температуре до ее завершения. В это время реакцию погасили 1 н. раствором HCl. Слои разделили и два раза экстрагировали водную часть ДХМ. Органические части

объединили, высушили (Na_2SO_4), отфильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% MeOH в ДХМ, с получением желаемого соединения, Соединения I-258, в виде белого твердого вещества (10,8 мг, выход 80%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д.: 9,93 (ш с, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,21 (д,1H), 7,32 (с, 1H), 7,21 - 7,25 (м, 1H), 6,99 - 7,09 (м, 2H), 6 91 - 6,97 (м, 1H) 6,61 (д, 1H), 6,03 - 6,08 (м, 1H), 5,93 - 5,99 (м, 1H), 5,45 (д, 1H), 4,35 (т, 1H), 2,77 - 2,88 (м, 1H), 2,52 - 2,62 (м, 1H), 1,12 - 1,15 (м, 6 H), 1,05 - 1,07 (м, 2 H), 0,88 - 0,90 (м, 2 H).

Соединение I-259

К раствору **Соединения I-88** в дихлорметане добавили CDI (3 экв.). Реакционную смесь нагревали до 45 °C в течение 30 минут, затем добавили DBU (1 экв.) и метансульфонамид (5 экв.). Реакционную смесь нагревали еще 40 минут до завершения реакции. В это время реакцию погасили 1 н. раствором хлористоводородной кислоты. Слои разделили, а водную часть экстрагировали дихлорметаном (2x). Органические части объединили, высушили (Na_2SO_4), отфильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-259** (15,8 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 10,14 (ш с, 1 H), 8,47 (д, 1 H), 8,22 (д, 1 H), 7,33 (с, 1 H), 7,21 - 7,26 (м, 1 H), 6,99 - 7,08 (м, 2 H), 6,91 - 6,96 (м, 1 H), 6,63 (д, 1 H), 5,96- 6,09 (м, 2 H), 5,3 (ш с, 1 H) 4,51 - 4,60 (м, 1 H), 3,06 - 3,11 (м, 3 H), 1,90 - 2,00 (м, 1 H), 1,71 - 1,87 (м, 2 H), 1,05 (д, 3 H), 0,96 - 0,99 (м, 3 H).

Соединение I-261

К раствору **Соединения I-103** в дихлорметане добавили CDI (3 экв.). Реакционную смесь нагревали до 45 °C в течение 1,5 часов, после чего добавили DBU (1 экв.) и циклопропансульфонамид (5 экв.). Реакционную смесь нагревали еще 40 минут до завершения реакции. Реакцию погасили 1 н. раствором хлористоводородной кислоты, разделили слои и экстрагировали водную часть дихлорметаном (2x). Органические части объединили, высушили (Na_2SO_4), отфильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-261** (40 мг, выход 80%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 10,20 (ш с, 1 H), 8,47 (с, 1 H), 8,22 (ш с, 1 H), 7,35 (с, 1 H), 7,17 - 7,26 (м, 1 H), 6,91 - 7,09 (м, 3 H), 6,64 (с, 1 H), 5,92 - 6,09 (м, 2 H), 5,39 (ш с, 1

H), 4,59 - 4,70 (м, 1 H), 2,76 - 2,89 (м, 1 H), 2,50 - 2,65 (м, 1 H), 1,95 (дт, 1H), 1,69 - 1,86 (м, 2 H), 1,04 (д, 2 H), 0,98 (д, 3 H), 0,85 - 0,95 (м, 3 H), 0,74 - 0,83 (м, 1 H).

Соединение I-264

Смесь **Промежуточного соединения 1** (38,8 мг), 1,1-диоксида 2,2-диметилтиоморфолина (3 экв.) и TEA (10 экв.) в 10:1 смеси ТГФ/воды нагревали при 90 °C в течение 3 часов, следуя общему способу B. Реакционную смесь охладили, вылили в 1:1 смесь 1 н. раствора HCl и ДХМ, экстрагированные (три раза) органические слои объединили, высушили, очистили хроматографией на диоксиде кремния, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-264** (40 мг, выход 77%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, , $CDCl_3$) δ м.д, 8,48 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,22 (к, 1H), 7,02 - 7,07 (м, 1H), 6,99 (т,1H), 6,86 - 6,91 (м, 1H), 6,59 (д,1H), 5,97 (с, 2H), 4,41 (ш с, 2H), 4,09 (ш с, 2H), 3,26 (т, 2H), 1,43 (с, 6H).

Соединение I-270

Смесь **Промежуточного соединения 1** (313 мг), (S)-4-метил-3-(метиламино)пентановой кислоты (3 экв.) и TEA (10 экв.) в 10:1 смеси ТГФ/воды нагревали при 85 °C в течение 3 часов, следуя способу B. Реакционную смесь охладили, вылили в 1:1 смесь 1 н. раствора HCl и ДХМ, экстрагированные (три раза) органические слои объединили, высушили, очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-270** (56 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,48 - 8,53 (м, 1H), 8,31 (ш с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,20 - 7,26 (м, 1H), 7,13 (т, 1H), 6,99 - 7,05 (м, 2H), 6,66 (ш с, 1H), 5,86 - 5,94 (м, 2H), 3,19 (д, 3H) , 2,85 (дд, 1H), 2,60 - 2,73 (м, 1H), 1,93 - 2,05 (м, 1H), 1,26 (с, 1H), 0,93 (д, 3H), 1,08 (д, 3H).

Соединение I-271

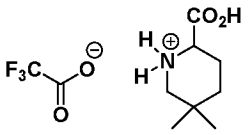
Смесь **Промежуточного соединения 1** (313 мг), (1R,5S,6R)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты (3 экв.) и TEA (10 экв.) в 10:1 смеси ТГФ/воды нагревали при 85 °C в течение 3 часов, следуя общему способу B. Реакционную смесь охладили, вылили в 1:1 смесь 1 н. раствора HCl и ДХМ, экстрагированные (три раза) органические слои объединили, высушили, очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-271** (22 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. : 8,49 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,45 (ш с, 1H), 7,23 (тд, 1H), 7,05 (д, 1H), 7,01 (д, 2H), 6,63 (д, 1H), 5,97(с, 2H), 4,32 (д, 2H), 3,95 (д, 2H), 2,40 (ш с, 2H, 1,65 (т, 1H), 0,97 (д, 1H).

Соединение I-268

Указанное в заголовке соединение получили в 2 стадии:

Стадия 1: Синтез 2-карбокси-5,5-диметилпиперидиния трифторацетата



2-Карбокси-5,5-диметилпиперидиния трифторацетат получили в виде белого твердого вещества по способу, описанному для синтеза 2-карбокси-4,4-дифторпиперидиния трифторацетата, как описано в способе получения **Соединения I-263**, за исключением того, что на 1 стадии использовали 3,3-диметилпиперидина гидрохлорид.

Стадия 2: Синтез Соединения I-268

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-карбокси-5,5-диметилпиперидиния трифторацетат и нагревали содержимое до 100 °C. Полученный раствор вылили в воду и подкислили до pH 3 при помощи 1 н. водного раствора хлористоводородной кислоты. Полученный осадок собрали вакуумной фильтрацией, промыли раствором HCl (pH 3) и эфиром с получением желаемого соединения, **Соединения I-268** (38 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,0 (ш с, 1 H), 9,10 (д, 1 H), 8,33 (д, 1 H), 7,50 (с, 1 H), 7,33 (прибл. к, 1 H), 7,22 (м, 2 H), 7,10 (прибл. т, 1 H), 6,85 (прибл. т, 1 H), 5,89 (с, 2 H), 5,38 (м, 1 H), 3,99 (м, 1 H), 3,03 (м, 1 H), 2,11 (м, 1 H), 2,01 (м, 1 H), 1,44 (ш д, 1 H), 1,32 (тд, 1 H), 0,97 (с, 3 H), 0,95 (с, 3 H).

Соединение I-245

Раствор метил-2-(4-аминотетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)ацетата гидрохлорида (3,0 эквивалента), триэтиламина (10 эквивалентов) и **Промежуточного соединения 1** перемешивали в диоксане/воде (отношение 2:1) при 100 °C до полного расходования исходного материала по ЖХ/МС, следуя общему способу B. Раствор вылили в воду и подкислили до pH 3 при помощи 1 н. раствора HCl и экстрагировали дихлорметаном. В результате очистки обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 20-65% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты за 20 минут) получили **Соединение I-245** (8,8 мг, 13%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,82 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,30 (прибл. к, 1H), 7,09 (м, 1H), 7,05 (прибл. т, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,97 (прибл. т, 1H), 6,00 (с, 2H), 3,82 (дт, 2H), 3,74 (тд, 2H), 3,20 (с, 2H), 2,65 (ш д, 2H), 2,06 (м, 2H).

Соединение I-155

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*R*)-пирролидин-2-илметанол и нагревали содержимое до 40 °C в течение 18 минут в виде раствора в ТГФ. Реакционную смесь разбавили этилацетатом и промыли водой и насыщенным солевым раствором. Органическую фазу высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 20-60% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-155** (11 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,43 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,01 (прибл. т, 1H), 6,97 (прибл. т, 1H), 6,89 (прибл. т, 1H), 6,57 (д, 1H), 5,94 (с, 2H), 5,29 (ш с, 1H), 4,52 (м, 1H), 3,88 (м, 2H), 3,78 (м, 2H), 2,13 (м, 1H), 2,07-1,92 (м, 2H), 1,79 (м, 1H).

Соединение I-160

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали пиперидин-2-илметанол и нагревали содержимое до 55 °C в течение 4 дней в виде раствора в ТГФ/ДМСО (2:1). Реакционную смесь разбавили этилацетатом и промыли водой и насыщенным солевым раствором. Органическую фазу высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 30-60% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-160** (9,6 мг, выход 70%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,44 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,02 (прибл. т, 1H), 6,97 (прибл. т, 1H), 6,86 (прибл. т, 1H), 6,58 (д, 1H), 5,97 (д, 1H), 5,93 (д, 1H), 4,81 (м, 1H), 4,25 (м, 1H), 4,14 (м, 1H), 3,83 (ш с, 1H), 3,79 (м, 1H), 3,28 (м, 1H), 1,85-1,65 (м, 6H).

Соединение I-183

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали *трет*-бутилпипразолидин-1-карбоксилат (1,1 экв.) и нагревали содержимое до 70 °C в течение 5 дней в виде раствора в ТГФ/ДМСО (4:1). Реакционную смесь вылили в воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и

концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 20% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-183** (53 мг, выход 75%).

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,44 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,18 (м, 1H), 7,01 (прибл. т, 1H), 6,95 (прибл. т, 1H), 6,84 (прибл. т, 1H), 6,56 (д, 1H), 5,96 (с, 2H), 4,40-3,60 (ш м, 4H), 2,13 (прибл. квинтет, 2H), 1,45 (с, 9H).

Соединение I-193

Раствор трифторуксусной кислоты (20 эквивалентов) и **Соединения I-183** перемешивали в дихлорметане при комнатной температуре до полного расходования исходного материала по ЖХ/МС. Раствор осторожно вылили в насыщенный раствор бикарбоната натрия и дихлорметан. Слои разделили, а органический слой высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo с получением **Соединения I-193** (35 мг, 85%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,43 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,18 (м, 1H), 7,01 (прибл. т, 1H), 6,95 (прибл. т, 1H), 6,82 (прибл. т, 1H), 6,57 (д, 1H), 5,96 (с, 2H), 4,58 (ш с, 1H), 3,87 (м, 2H), 3,19 (прибл. т, 2H), 2,19 (прибл. квинтет, 2H).

Соединение I-213

Раствор этилбромацетата (1,0 эквивалент), *N,N*-диизопропилэтиламина (1,5 эквивалента) и **Соединения I-193** перемешивали в диметилформамиде при температуре окружающей среды до полного расходования исходного материала по ЖХ/МС. Раствор разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. В результате очистки хроматографией на силикагеле (50% этилацетата в гексанах) получили **Соединение I-213** (20 мг, 59%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,44 (д, 1H), 8,21 (д, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,17 (м, 1H), 7,01 (прибл. т, 1H), 6,95 (прибл. т, 1H), 6,83 (прибл. т, 1H), 6,57 (д, 1H), 5,96 (с, 2H), 4,22 (к, 2H), 3,98 (прибл. т, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,28 (прибл. т, 2H), 2,25 (прибл. квинтет, 2H), 1,28 (т, 3H).

Соединение I-216

Раствор гидроксида натрия (3,0 н. В воде, 8,0 эквивалентов) и **Соединения I-213** перемешивали в метаноле при температуре окружающей среды до полного расходования исходного материала по ЖХ/МС. Реакционную смесь концентрировали, разбавили водой и нейтрализовали до pH 6-7 добавлением 1 н. раствора HCl. Неочищенный продукт собрали вакуумной фильтрацией и очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 5-95% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты за 20 минут) с получением **Соединения I-216** (13 мг, 72%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,09 (д, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,22 (м, 2H), 7,10 (прибл. т, 1H), 6,84 (прибл. т, 1H), 5,90 (с, 2H), 3,84 (м, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,12 (м, 2H), 2,17 (прибл. квинтет, 2H).

Соединение I-222

Раствор 2-(пирролидин-2-ил)уксусной кислоты гидрохлорида (2,3 эквивалента), триэтиламина (10 эквивалентов) и **Промежуточного соединения 1** перемешивали в диоксане/воде (отношение 2:1) при 100 °C до полного расходования исходного материала по ЖХ/МС, следуя способу B. Раствор разбавили водой и нейтрализовали до pH 3, добавляя 1 н. раствор HCl. Полученное твердое вещество собрали фильтрацией и высушили in vacuo с получением **Соединения I-222** (63 мг, 94%).

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,3 (с, 1H), 9,11 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,21 (м, 1H), 7,11 (м, 2H), 6,90 (м, 1H), 5,87 (с, 2H), 4,62 (м, 1H), 3,80 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 2,82 (м, 1H), 2,39 (м, 1H), 2,12-1,90 (м, 3H), 1,84 (м, 1H).

Соединение I-184

Соединение получили по общему способу B, исходя из **Промежуточного соединения 1**. В результате очистки хроматографией на силикагеле (Градиент 20-50% этилацетата в гексанах) получили **Соединение I-184** (62 мг, 81%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,45 (д, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,02 (прибл. т, 1H), 6,97 (прибл. т, 1H), 6,87 (прибл. т, 1H), 6,59 (д, 1H), 5,97 (д, 1H), 5,93 (д, 1H), 4,76 (ш м, 1H), 4,34-3,96 (ш м, 3H), 3,96-3,74 (ш м, 2H), 3,50-3,10 (ш м, 4H), 1,49 (с, 9H).

Соединение I-211 и Соединение I-212

Раствор трифторуксусной кислоты (20 эквивалентов) и **Соединения I-184** перемешивали в дихлорметане при температуре окружающей среды до полного расходования исходного материала по ЖХ/МС. Раствор осторожно вылили в насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. В результате очистки обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 5-75% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты за 20 минут) получили два продукта:

Соединение I-211 (17 мг, 28%, соль ТФК) в виде прозрачного маслянистого вещества. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,79 (м, 1H), 8,35 (м, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,10 (м, 1H), 7,04 (м, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,85 (м, 1H), 5,97 (с, 2H), 5,08 (м, 1H), 4,91 (м, 1H),

4,09 (м, 1H), 4,01 (м, 1H), 3,85 (прибл. т, 1H), 3,71 (прибл. д, 1H), 3,52 (прибл. д, 1H), 3,45 (м, 1H), 3,40 (м, 1H).

Соединение I-212 (19 мг, 32%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,80 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,10 (прибл. т, 1H), 7,05 (прибл. т, 1H), 6,94 (м, 1H), 6,91 (прибл. т, 1H), 6,00 (с, 2H), 5,12-4,98 (м, 1H*), 4,82 (м, 1H), 4,59-4,32 (м, 1H*), 4,17 (м, 1H*), 3,93-3,58 (м, 4H*), 3,65-3,33 (м, 1H*). Для некоторых протонов, обозначенных *, наблюдали группы пиков ротамера (~0,5H каждый).

Соединение I-150

Указанное в заголовке соединение получили в 3 стадии:

Стадия 1: Синтез 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-

6-гидроксипиримидин-4(3H)-она (получение указанного соединения описано в опубликованной заявке на патент WO2013/101830).

Смесь 1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксимидамида, диэтил-2-фтормалоната (1 экв.) и DBU (1 экв.) в этаноле нагревали до 70 °C в течение 24 часов. Смесь концентрировали под вакуумом с получением маслянистого вещества. Маслянистое вещество очистили колоночной хроматографией (от 0 до 20% дихлорметана в метаноле) с получением 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-6-гидроксипиримидин-4(3H)-она (145 мг, выход 100%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,81 (д, 1 H), 7,42 (с, 1 H), 7,26 - 7,36 (м, 1 H) 7,05 - 7,18 (м, 2 H), 6,97 (т, 1 H), 6,92 (д, 1 H), 5,97 (с, 2 H).

Стадия 2: Синтез 3-(3-(4,6-дихлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-

(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазола

Смесь 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-

6-гидроксипиримидин-4(3H)-она (1 экв.) и $POCl_3$ (40 экв.) нагревали до 70 °C в течение 24 часов. Смесь концентрировали под вакуумом с получением белого твердого вещества. Его разбавили в этилацетате и промыли водой. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением 3-(3-(4,6-дихлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазола (61 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,40 (с, 1 H) 7,37 (с, 1 H) 7,10 - 7,18 (м, 1 H) 6,88 - 7,00 (м, 2 H) 6,76 (т, 1 H) 6,53 (д, 1 H) 5,96 (с, 2 H).

Стадия 3: Синтез Соединения I-150

Смесь 3-(3-(4,6-дизлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-

(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазола (1 экв.), морфолина [1 M в THF] (1 экв.) и основания Хюнига (1 экв.) в ТГФ перемешивали при 23 °C в течение 24 часов. Смесь разбавили в этилацетате и промыли 1 н. раствором HCl. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением белого твердого вещества. Твердое вещество очистили колоночной хроматографией (0-100% этилацетата в гексанах) с получением желаемого соединения, **Соединения I-150** (32 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,47 (д, 1 H), 7,31 - 7,34 (м, 1 H), 7,19 - 7,26 (м, 1 H), 7,02 - 7,09 (м, 1 H), 6,99 (т, 1 H), 6,84 (т, 1 H), 6,59 (д, 1 H), 6,00 (с, 2 H), 3,89 - 3,96 (м, 4 H), 3,81 - 3,89 (м, 4 H).

Соединение I-172

Указанное соединение получили в две стадии.

Стадия 1: Синтез 3-(3-(4-хлор-5-фтор-6-метоксипиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазола.

К суспензии 3-(3-(4,6-дихлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазола (1 экв.) ів метаноле добавили метоксид натрия [0,5 M в метаноле] (1 экв.). Смесь перемешивали при 23 °C в течение 4 часов. Смесь обработали HCl (4,0 M в диоксане, 1 экв.). Смесь концентрировали под вакуумом. Полученное твердое вещество растворили в этилацетате и промыли насыщенным солевым раствором. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением 3-(3-(4-хлор-5-фтор-6-метоксипиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазола (42 мг, выход 85%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,67 (д, 1 H), 7,45 (с, 1 H), 7,16 - 7,21 (м, 1 H), 6,97 - 7,04 (м, 1 H), 6,94 (т, 1 H), 6,83 (д, 1 H), 6,74 (т, 1 H), 5,88 (с, 2 H), 4,12 (с, 3 H).

Стадия 2: Синтез Соединения I-172

Смесь 3-(3-(4-хлор-5-фтор-6-метоксипиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазола (1 экв.), триэтиламина (2 экв.) и морфолина (2 экв.) в ТГФ перемешивали при 100 °C в течение 24 часов. Смесь разбавили в этилацетате и промыли водой. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением маслянистого вещества. Маслянистое вещество очистили колоночной хроматографией (0-100% этилацетата в гексанах) с получением светло-коричневого твердого вещества. Твердое вещество промыли метанолом с получением желаемого соединения, **Соединения I-172** (19 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,08 (д, 1 H), 7,56 (с, 1 H), 7,29 - 7,36 (м, 1 H), 7,18 - 7,26 (м, 2 H), 7,09 (т, 1 H), 6,72 (т, 1 H), 5,92 (с, 2 H), 4,01 (с, 3 H), 3,72 (с, 8 H).

Соединение I-23

Суспензию 2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-4(3H)-она (указанное промежуточное соединение описано в опубликованной заявке на патент WO2012/3405 A1) в фосфорилтрихлориде (75 экв.) нагревали до 70 °C в течение 1 часа. Фосфорилтрихлорид удалили под потоком азота, а полученное неочищенное промежуточное соединение растворили в тетрагидрофуране. Добавили морфолин (30 экв.) и перемешивали раствор при комнатной температуре до завершения реакции по ЖХ/МС. Раствор вылили в насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали дихлорметаном. Слои разделили и экстрагировали водный слой дихлорметаном. Органические слои промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. Остаток суспендировали в диэтиловом эфире, а затем отфильтровали полученное твердое вещество с получением желаемого соединения, **Соединения I-23** (6,5 мг, выход 69%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,77 (м, 1 H), 8,66 (с, 1 H), 7,57 (с, 1 H), 7,31-7,26 (м, 1 H), 7,12-7,02 (м, 2 H), 6,94 (м, 1 H), 6,84 (т, 1 H), 5,99 (с, 2 H), 3,85-3,81 (м, 8 H).

Соединение I-24

Указанное в заголовке соединение синтезировали по способу, описанному для **Соединения I-23**, за исключением того, что в качестве исходного пиримидона использовали 2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4(3H)-он (указанное промежуточное соединение описано в предыдущей публикации заявки на патент WO2012/3405 A1). Полученный остаток суспендировали в диэтиловом эфире, а затем полученное твердое вещество отфильтровали с получением желаемого соединения, **Соединения I-24** (42 мг, количественный выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,74 (м, 1H), 8,21 (д, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,27-7,22 (м, 1H), 7,10-6,99 (м, 2H), 6,89 (м, 1H), 6,79 (т, 1H), 6,70 (д, 1H), 5,95 (с, 2H), 3,77 (ш с, 8H).

Соединение I-28

Указанное в заголовке соединение синтезировали по способу, описанному для **Соединения I-23**, за исключением того, что в качестве исходного пиримидона использовали 5-хлор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-

1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4(3H)-он (указанное промежуточное соединение описано в опубликованной заявке на патент WO2012/3405 A1). Полученный остаток суспендировали в диэтиловом эфире, а затем отфильтровали полученное твердое вещество с получением желаемого соединения, **Соединения I-28** (7,5 мг, выход 32%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,44 (м, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,21-7,15 (м, 1H), 7,03-6,98 (с, 1H), 6,95 (т, 1H), 6,82 (т, 1H), 6,57 (м, 1H), 5,95 (с, 2H), 3,85-3,81 (м, 8H).

Соединение I-29

Указанное в заголовке соединение синтезировали по способу, описанному для **Соединения I-23**, за исключением того, что в качестве исходного пиримидона использовали 2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-

6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбонитрил (указанное промежуточное соединение описано в предыдущей публикации заявки на патент WO2012/3405 A1). Полученный остаток суспендировали в диэтиловом эфире, а затем отфильтровали полученное твердое вещество с получением желаемого соединения, **Соединения I-29** (18 мг, выход 84%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,11 (м, 1H), 8,78 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,36-7,31 (м, 1H), 7,27-7,20 (м, 2H), 7,11 (т, 1H), 6,83 (т, 1H), 5,93 (с, 2H), 4,02-4,00 (м, 4H), 3,76-3,74 (м, 4H).

Соединение I-73

Указанное в заголовке соединение получили в 2 стадии:

<u>Стадия 1</u>: Синтез 2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-5-метоксипиримидин-4(3H)-она

Раствор 1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксимидамида (1 экв.), метил-3-(диметиламино)-2-метоксиакрилата (3,1 экв.) и 1,8-диазабициклоундец-7-ена (2 экв.) перемешивали при 100 °C в течение 6 часов. Реакционный раствор разбавили дихлорметаном и насыщенным раствором хлорида аммония. Слои разделили и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2x). Органические слои промыли насыщенным раствором хлорида аммония и насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. В результате очистки неочищенного материала хроматографией на силикагеле (градиент 0-5% метанола в дихлорметане) получили 2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-5-метоксипиримидин-4-ол (49 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,77 (д, 1 H), 7,58 (с, 1 H), 7,38 (с, 1 H), 7,29-7,24 (м, 1 H), 7,10-7,02 (м, 2 H), 6,92-6,85 (м, 2 H), 5,96 (с, 2 H), 3,87 (с, 3 H).

Стадия 2: Синтез Соединения I-73

Указанное в заголовке соединение синтезировали по способу, описанному для **Соединения I-23**, за исключением того, что в качестве исходного пиримидона использовали 2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-5-

метоксипиримидин-4(3H)-он. Полученный остаток суспендировали в диэтиловом эфире, а затем отфильтровали полученное твердое вещество с получением желаемого соединения, **Соединения I-73** (50 мг, выход 86%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,08 (м, 1 H), 8,11 (с, 1 H), 7,51 (с, 1 H), 7,35-7,29 (м, 1 H), 7,24-7,20 (м, 2 H), 7,10 (т, 1 H), 6,79 (т, 1 H), 5,89 (с, 2 H), 3,88 (с, 3 H), 3,75-3,71 (м, 8 H).

Соединение I-77

Раствор пиперидин-4-карбоновой кислоты (3 эквивалента), триэтиламина (10 эквивалентов) и **Промежуточного соединения 1** перемешивали в тетрагидрофуране и воде (отношение 1:1) при 100 °C до полного расходования исходного материала по ЖХ/МС, следуя общему способу B. Раствор разбавили 1 н. водным раствором хлористоводородной кислоты и этилацетатом. Слои разделили и экстрагировали водный слой этилацетатом и 5:1 смесью дихлорметана/изопропилового спирта. Органические слои объединили, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. В результате очистки обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 5-75% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты за 20 минут) получили **Соединение I-77** (11 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,79 (м, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 2H), 6,96 (м, 1H), 6,90 (т, 1H), 5,99 (с, 2H), 4,70 (д, 2H), 3,51-3,45 (м, 2H), 2,79-2,74 (м, 1H), 2,15-2,11 (м, 2H), 1,90-1,80 (м, 2H).

Соединение I-78

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали пиперидин-3-карбоновую кислоту и нагревали содержимое до 90 °C в течение 1,5 часа в виде раствора в ТГФ/воде (1:1). Раствор разбавили 1 н. раствором хлористоводородной кислоты и этилацетатом. Слои разделили и экстрагировали водный слой этилацетатом и 5:1 смесью дихлорметана/изопропилового спирта. Органические слои объединили, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 5-75% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты за 20 минут) с получением желаемого соединения, **Соединения I-78** (7 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,81 (м, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,13-7,04 (м, 2H), 6,97-6,92 (м, 2H), 6,01 (с, 2H), 4,52 (д, 1H), 4,31-4,26 (м, 1H), 4,00 (дд, 1H), 3,93-3,84 (м, 1H), 2,84-2,78 (м, 1H), 2,23-2,12 (м, 1H), 2,04-1,88 (м, 2H), 1,82 -1,73 (м, 1H).

Соединение I-76

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали пирролидин-3-карбоновую кислоту и нагревали содержимое до 60 °C в течение 2,5 часов в виде раствора в ТГФ/воде (1:1). Раствор разбавили 1 н. раствором хлористоводородной кислоты и этилацетатом. Слои разделили и экстрагировали водный слой этилацетатом и 5:1 смесью дихлорметана/изопропилового спирта. Органические слои объединили, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 5-75% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты за 20 минут) с получением желаемого соединения, **Соединения I-76** (11 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,83 (м, 1H), 8,29-8,27 (м, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,33-7,29 (м, 1H), 7,13-7,05 (м, 2H), 6,99-6,96 (м, 2H), 6,03 (с, 2H), 4,23-4,03 (м, 5H), 2,34 (ш с, 2H).

Соединение I-92

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоновую кислоту и нагревали содержимое до 90 °C в течение 16 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). После завершения реакции добавили 3 н. раствор хлористоводородной кислоты и удалили растворитель in vacuo. Неочищенный остаток поместили в воду и отфильтровали твердое вещество, и промыли водой с получением желаемого соединения, **Соединения I-92** (12 мг, выход 47%) в виде коричневого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) *существует в виде >3 диастереомеров* δ 8,80 (м, 1H), 8,25-8,16 (м, 1H), 7,32-7,28 (м, 2H), 7,12-7,03 (м, 2H), 6,97-6,83 (м, 2H), 6,00-5,96 (м, 2H), 4,51-4,36 (м, 1H), 2,99-2,90 (м, 1H), 2,25 (д, 1H), 1,94-1,57 (м, 6H).

Соединение I-100

Гидрид натрия (1,0 эквивалент) и этил-1H-пиррол-2-карбоксилат (1 эквивалент) растворили в тетрагидрофуране. После перемешивания в течение 15 минут 0,5 эквивалента пирролидинового аниона добавили к раствору **Промежуточного соединения 1** (1,0 эквивалент) в тетрагидрофуране при комнатной температуре. Спустя 5 минут добавили дополнительно 0,5 эквивалента аниона. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут, при 45 °C в течение 2 часов, а затем при 65 °C в течение 15 часов. Добавили дополнительно 1 эквивалент пирролового аниона, а после нагревания раствора в течение 1,5 часов при 65 °C раствор разбавили насыщенным водным раствором хлорида аммония и дихлорметаном. Слои разделили и экстрагировали водный слой дихлорметаном.

Органические слои высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. В результате очистки хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетата в гексанах) получили **Соединение I-100** (16 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,71 (м, 1H), 8,45 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,33-7,32 (м, 1H), 7,22-7,14 (м, 2H), 7,04-6,95 (м, 2H), 6,84 (т, 1H), 6,57 (м, 1H), 6,43-6,41 (м, 1H), 6,00 (с, 2H), 4,23 (к, 2H), 1,25 (т, 3H).

Соединение I-104

Раствор **Соединения I-100** (1 эквивалент) в тетрагидрофуране, метаноле и воде (отношение 3:1:1) обработали гидратом гидроксида лития (1,5 эквивалента). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут и при 45 °C в течение 3 часов. Раствор разбавили этилацетатом, 1 н. водным раствором гидроксида натрия и водой. Слои разделили, а водный слой подкислили 1 н. водным раствором хлористоводородной кислоты до pH ~ 1. Подкисленный водный слой экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. В результате очистки обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 5-75% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты за 20 минут) получили **Соединение I-104** (1 мг, выход 6) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,83 (м, 1H), 8,77 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,31-7,25 (м, 1H), 7,16-7,03 (м, 3H), 6,94 (м, 1H), 6,87 (т, 1H), 6,48-6,46 (м, 1H), 6,00 (с, 2H).

Соединение I-119

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновую кислоту (в виде соли HCl) и нагревали реакционную смесь в виде раствора в ТГФ/воде (10:1) в течение 16 часов. Растворитель удалили in vacuo и поместили остаток в воду. Твердое вещество отфильтровали, а фильтрат очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 5-75% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты за 20 минут) получили желаемое соединение, **Соединение I-119** (20 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества.

1H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,80 (м, 1H), 8,33 (д, 1H), 7,55 (ш с, 1H), 7,30-7,27 (м, 5H), 7,12-7,03 (м, 2H), 6,93 (с, 1H), 6,89 (т, 1H), 5,99 (с, 2H), 5,58 (ш с, 1H), 5,21 (д, 1H), 5,10 (д, 1H), 3,42-3.40 (м, 2H).

Соединение I-140

Соединение синтезировали по общему способу B, используя 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту и 10:1 отношение тетрагидрофурана:воды в

качестве растворителя. После расходования исходного материала растворитель удалили in vacuo, а полученный остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 5-75% ацетонитрила в воде с 0,1% ТФК за 20 минут) с получением **Соединения I-140** (9 мг, выход 22%) в виде оранжевого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,79 (м, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,30-7,19 (м, 3H), 7,16-7,02 (м, 4H), 6,90-6,85 (м, 2H), 5,97 (с, 2H), 5,04 (т, 1H), 2,85-2,81 (м, 1H), 2,75-2,69 (м, 2H), 1,88-1,80 (м, 1H).

Соединение I-120

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*S*)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоновую кислоту и нагревали реакционную смесь до 80 °C в течение 2 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). После расходования исходного материала растворитель удалили in vacuo, а полученный остаток поместили в метанол, твердые вещества отфильтровали и очистили фильтрат обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 5-75% ацетонитрила в воде с 0,1% ТФК за 20 минут) с получением желаемого соединения, **Соединения I-120** (27 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,80 (м, 1H), 8,34 (д, 1H), 7,67-7,64 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,34-7,26 (м, 4H), 7,12-7,03 (м, 2H), 6,91 (т, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,02 (с, 1H), 5,98 (с, 2H), 4,45-3,37 (м, 1H), 4,13-4,04 (м, 1H), 3,26-3,20 (м, 1H), 3,05 (дт, 1H).

Соединение I-121

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*R*)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоновую кислоту и нагревали реакционную смесь до 80 °C в течение 2 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). После расходования исходного материала удалили растворитель in vacuo, а полученный остаток поместили в метанол, твердые вещества отфильтровали и очистили фильтрат обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 5-75% ацетонитрила в воде с 0,1% ТФК за 20 минут) с получением желаемого соединения, **Соединения I-121** (17 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,80 (м, 1H), 8,34 (д, 1H), 7,67-7,64 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,34-7,26 (м, 4H), 7,12-7,03 (м, 2H), 6,91 (т, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,02 (с, 1H), 5,98 (с, 2H), 4,45-3,37 (м, 1H), 4,13-4,04 (м, 1H), 3,26-3,20 (м, 1H), 3,05 (дт, 1H).

Соединение I-123

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали пиперидин-4-карбонитрил и нагревали до 80 °C в течение 2 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1).

После расходования исходного материала реакционный раствор разбавили дихлорметаном и высушили растворитель над сульфатом магния. После фильтрации и удаления растворителя in vacuo неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле (0-70% этилацетата в гексанах) с получением желаемого соединения, **Соединения I-123** (28 мг, выход 94%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,75 (м, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,29-7,24 (м, 1H), 7,11-7,06 (м, 1H), 7,02 (т, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,80 (т, 1H), 5,95 (с, 2H), 4,24-4,18 (м, 2H), 3,76-3,70 (м, 2H), 3,13 (тт, 1H), 2,08 (ддд, 2H), 1,96-1,87 (м, 2H).

Соединение I-141

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-аминоацетонитрил (в виде соли HCl) и реакционную смесь нагревали до 90 °C в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). После перемешивания в течение 15 часов добавили дополнительно два эквивалента 2-аминоацетонитрила (в виде соли HCl) и продолжали раствор еще 24 часа, затем разбавили раствор водой и этилацетатом. Слои разделили, а органический слой промыли водой. Органические слои высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. Добавили метанол и отфильтровали полученный желаемый твердый продукт. Метанольный фильтрат, содержащий растворенный продукт, очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 5-75% ацетонитрила в воде, 0,1% трифторуксусной кислоты за 20 минут) с получением дополнительного количества продукта, которое объединили с отфильтрованным твердым веществом с получением желаемого соединения, **Соединения I-141** (11 мг, выход 35%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,11 (м, 1H), 8,43 (т, 1H), 8,36 (д, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,36-7,30 (м, 1H), 7,25-7,20 (м, 2H), 7,11 (т, 1H), 6,86 (т, 1H), 5,90 (с, 2H), 4,55 (д, 2H).

Соединение I-145

Суспензию азида натрия (1 эквивалент), хлорида аммония (1 эквивалент) и **Соединения I-141** (1 эквивалент) в *N,N*-диметилформамиде нагревали до 80 °C в течение 1 часа, а затем при 110 °C в течение 16 часов. Добавили дополнительное количество хлорида аммония и азида натрия, а спустя 20 часов раствор разбавили метанолом и водой. В результате очистки обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 5-75% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты за 20 минут) получили **Соединение I-145** (6 мг, 43%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,10 (м, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,35-7,30 (м, 1H), 7,25-7,20 (м, 2H), 7,10 (т, 1H), 6,81 (т, 1H), 5,90 (с, 2H), 3,93-3,91 (м, 4H), 3,28-3,26 (м, 4H), 2,91 (ш с, 2H).

Соединение I-139

К охлажденному до 0 °C раствору 2-метилпропан-2-ола (165 эквивалентов) в дихлорметане добавили хлорсульфонилизоцианат (150 эквивалентов). Раствор поддерживали при 0 °C в течение 20 минут, а затем 3 эквивалента полученного сульфонилхлорида добавили к раствору **Соединения I-4** (1 эквивалент) и триэтиламина (3 эквивалента) в дихлорметане при комнатной температуре. Раствор поддерживали при комнатной температуре в течение 30 минут, и в это время раствор разбавили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Слои разделили и экстрагировали водный слой этилацетатом. Органические слои объединили, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. В результате очистки хроматографией на силикагеле (гексаны в этилацетате) получили **Соединение I-139** (8 мг, количественный выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,76 (м, 1H), 8,21 (д, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,29-7,24 (м, 1H), 7,12-7,07 (м, 1H), 7,02 (т, 1H), 6,91 (м, 1H), 6,80 (т, 1H), 5,96 (с, 2H), 4,02-3,99 (м, 4H), 3,49-3,47 (м, 2H), 1,46-1,43 (м, 9H).

Соединение I-125

К раствору **Соединения I-4** (1 эквивалент) в дихлорметане добавили триэтиламин (2 эквивалента), затем метансульфонилхлорид (1,5 эквивалента). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, а затем разбавили водой и этилацетатом. Слои разделили и промыли органический слой водой. Органические слои высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo с получением **Соединения I-125** (8,5 мг, количественный выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,06 (м, 1H), 8,34 (д, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,22-7,17 (м, 2H), 7,07 (т, 1H), 6,78 (т, 1H), 5,87 (с, 2H), 3,90-3,88 (м, 4H), 3,25-3,22 (м, 4H), 2,88 (с, 3H).

Соединение I-146

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, в качестве аминного реагента использовали (1H-тетразол-5-ил)метанамин (в виде соли HCl) и реакционную смесь нагревали до 90 °C в течение 3 часов в виде раствора в диоксане/воде (3:1). После выделения продукта органические слои промыли водой, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-146** (21 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,81 (м, 1H), 8,34 (д, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 2H), 6,94-6,90 (м, 2H), 6,00 (с, 2H), 5,23 (с, 2H).

Соединение I-147

Раствор **Соединения I-139** (1 экв.) в дихлорметане и трифторуксусной кислоте (200 экв.) перемешивали при 23 °C в течение 2 часов, затем растворитель удалили in vacuo, а остаток поместили в метанол. Твердый продукт отфильтровали. В результате очистки фильтрата обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 5-75% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты за 20 минут) и объединения с ранее отфильтрованным продуктом получили желаемое соединение, **Соединение I-147** (2,4 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,10 (м, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,36-7,30 (м, 1H), 7,24-7,20 (м, 2H), 7,10 (т, 1H), 6,88 (с, 2H), 6,81 (т, 1H), 5,90 (с, 2H), 3,91-3,89 (м, 4H), 3,11-3,09 (м, 4H).

Соединение I-149

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, в качестве аминного реагента использовали-1-карбоновую кислоту и реакционную смесь нагревали до 80 °C в течение 1,5 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). После завершения реакции по ЖХ/МС растворитель удалили под потоком азота, а полученное твердое вещество поместили в метанол и воду (5:1). Полученное твердое вещество отфильтровали, а фильтрат очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 5-75% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты за 20 минут) с получением желаемого соединения, **Соединения I-149** (14,5 мг, выход 54%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,13 (ш с, 1H), 8,39 (ш с, 1H), 7,51 (ш с, 2H), 7,45-7,39 (м, 2H), 7,36-7,31 (м, 1H), 7,27-7,21 (м, 1H), 7,14-7,05 (м, 2H), 6,96-6,75 (м, 2H), 6,03-5,82 (м, 3H), 5,23-5,07 (м, 2H).

Соединение I-158

К раствору **Соединения I-139** (1 экв.) в метаноле добавляли (диазидометил)триметилсилан (~15 экв.) до исчезновения желтого цвета. Растворитель удалили под потоком азота с получением промежуточного соединения, которое не выделяли. Добавили дихлорметан и трифторуксусную кислоту (200 эквивалента), и после перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов удалили растворитель под потоком азота. В результате очистки хроматографией на силикагеле (0-5% метанола в дихлорметане) получили **Соединение I-158** (2,1 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,74 (м, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,28-7,22 (м, 1H), 7,10-7,05 (м, 1H), 7,01 (т, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,78 (т, 1H), 5,94 (с, 2H), 4,01-3,98 (м, 4H), 2,66 (с, 3H).

Соединение I-177

К охлажденному до 0 °C раствору **Соединения I-147** (1 эквивалент) и пиридина (100 эквивалентов) в дихлорметане добавили ацетилхлорид (5 эквивалентов). Спустя пять минут раствор нагрели до комнатной температуры и поддерживали при этой температуре в течение 1 часа. Добавили дополнительное количество ацетилхлорида (5 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Затем раствор вылили в насыщенным раствор хлорида аммония и дихлорметан. Слои разделили и экстрагировали водный слой дихлорметаном. Органические слои высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. В результате очистки обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 5-75% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты за 20 минут) получили **Соединение I-177** (7,9 мг, выход 29%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,83 (м, 1H), 8,36 (д, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,13-7,04 (м, 2H), 6,97-6,92 (м, 2H), 6,02 (с, 2H), 4,22-4,20 (м, 4H), 3,60-3,58 (м, 4H), 2,03 (с, 3H).

Соединение I-175

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, в качестве аминного реагента использовали 4-(метилсульфонил)пиперидин и реакционную смесь нагревали до 80 °C в течение 1,5 часов в виде раствора в ТГФ. После завершения реакции по ЖХ/МС раствор разбавили этилацетатом и насыщенным водным раствором хлорида аммония. Слои разделили, а органический слой промыли дополнительным количеством раствора хлорида аммония, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-175** (25 мг, выход 93%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,44 (м, 1H), 8,21 (д, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,20-7,15 (м, 1H), 7,03-6,96 (м, 1H), 6,95 (т, 1H), 6,82 (т, 1H), 6,57 (м, 1H), 5,95 (с, 2H), 4,83 (д, 2H), 3,18-3,05 (м, 3H), 3,07 (с, 3H), 2,26 (д, 2H), 1,93 (кд, 2H).

Соединение I-192

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, в качестве аминного реагента использовали *N*-метил-1-(1*H*-тетразол-5-ил)метанамин (в виде соли HCl) и реакционную смесь нагревали до 90 °C в течение 1,5 часов в виде раствора в диоксане/воде (3:1). После завершения реакции по ЖХ/МС раствор разбавили 1 н. раствором хлористоводородной кислоты и этилацетатом. Слои разделили и экстрагировали

водный слой дихлорметаном. Органические слои промыли водой, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-192** (30 мг, 83%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,11 (м, 1H), 8,34 (д, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,35-7,30 (м, 1H), 7,23-7,17 (м, 2H), 7,10 (т, 1H), 6,84 (т, 1H), 5,88 (с, 2H), 5,21 (с, 2H), 3,35 (м, 3H).

Соединение I-201

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, в качестве аминного реагента использовали этил-2-((циклопропилметил)амино)ацетат и нагревали реакционную смесь 90 °C в течение 16 часов в виде раствора в диоксане. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле (0-70% этилацетата в гексанах) с получением желаемого соединения, **Соединения I-201** (32 мг, выход 81%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,43 (м, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,19-7,13 (м, 1H), 7,01-6,92 (м, 2H), 6,81 (т, 1H), 6,54 (м, 1H), 5,92 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 4,17 (к, 2H), 3,63 (д, 2H), 1,21 (т, 3H), 1,15-1,09 (м, 1H), 0,59-0,54 (м, 2H), 0,31-0,26 (м, 2H).

Соединение I-203

Раствор **Соединения I-201** (1 эквивалент) в тетрагидрофуране, этаноле и воде (отношение 3:1:1) обработали моногидратом гидроксида лития (1,5 эквивалента) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем разбавили раствор водой и дихлорметаном. Слои разделили и подкислили водный слой до pH ~1. Подкисленный водный слой экстрагировали дихлорметаном, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo с получением **Соединения I-203** (18,5 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,76 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,29-7,24 (м, 1H), 7,10-7,01 (м, 2H), 6,86-6,82 (м, 2H), 5,94 (с, 2H), 4,47 (с, 2H), 3,96 (д, 2H), 1,22-1,15 (м, 1H), 0,59-0,55 (м, 2H), 0,38-0,34 (м, 2H).

Соединение I-204

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, в качестве аминного реагента использовали 2-(изопропиламино)уксусную кислоту и нагревали реакционную смесь до 100 °C в течение 16 часов в виде раствора в диоксане/воде (3:1). Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле (0-10% метанола в дихлорметане) с получением желаемого соединения, **Соединения I-204** (8 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,40 (ш с, 1H), 8,11 (ш с, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,20-7,15 (м, 1H), 7,20-6,92 (м, 2H), 6,83 (ш с, 1H), 6,60 (ш с, 1H), 5,91 (ш с, 2H), 4,75 (ш с, 1H), 4,14 (ш с, 2H), 1,29 (д, 6H).

Соединение I-205

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, в качестве аминного реагента использовали этил-2-(изобутиламино)ацетат и нагревали реакционную смесь до 90 °C fb течение 44 часов в виде раствора в диоксане. После завершения реакции по ЖХ/МС раствор разбавили водой и дихлорметаном. Слои разделили и экстрагировали водный слой дихлорметаном. Органические слои высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетата в гексанах) с получением желаемого соединения, **Соединения I-205** (19 мг, выход 57%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,43 (м, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,20-7,14 (м, 2H), 7,02-6,98 (м, 1H), 6,94 (т, 1H), 6,81 (т, 1H), 6,54 (м, 1H), 6,54 (м, 1H), 5,93 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 4,16 (к, 2H), 3,54 (д, 2H), 2,09-2,03 (м, 1H), 1,19 (т, 3H), 0,97 (д, 6H).

Соединение I-209

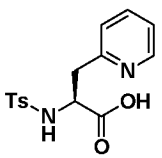
Раствор **Соединения I-205** (1 эквивалент) в тетрагидрофуране, этаноле и воде (отношение 3:1:1) обработали моногидратом гидроксида лития (2 эквивалента) и перемешивали при комнатной температуре до полного расходования исходного материала по ЖХ/МС. Раствор разбавили водой и диэтиловым эфиром. Слои разделили и подкислили водный слой до pH ~1. Подкисленный водный слой экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo с получением **Соединения I-209** (13 мг, выход 86%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,76 (м, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,29-7,24 (м, 1H), 7,10-7,01 (м, 2H), 6,86-6,82 (м, 2H), 5,92 (с, 2H), 4,38 (с, 2H), 3,61 (д, 2H), 2,15-2,08 (м, 1H), 1,00 (д, 6H).

Соединение I-257

Указанное в заголовке соединение получили в 4 стадии:

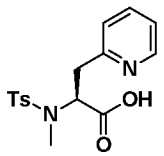
Стадия 1: Синтез (*S*)-2-(4-метилфенилсульфонамидо)-3-(пиридин-2-ил)пропановой кислоты



Суспензию (*S*)-2-амино-3-(пиридин-2-ил)пропановой кислоты, *n*-толуолсульфонилхлорида (1,2 экв.) в воде обработали гидроксидом натрия (1 н. раствор, 3

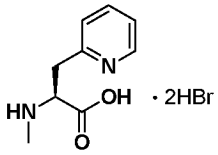
экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 18 часов. Полученную смесь охладили до комнатной температуры, нейтрализовали до pH 6 при помощи 1 н. раствора HCl. Добавляли хлорид натрия до насыщения раствора, который затем экстрагировали дихлорметаном/изопропанолом (4:1 об./об.). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo с получением (*S*)-2-(4-метилфенилсульфонамидо)-3-(пиридин-2-ил)пропановой кислоты в виде грязновато-белого твердого вещества (выход 35%).

Стадия 2: Синтез (*S*)-2-(N,4-диметилфенилсульфонамидо)-3-(пиридин-2-ил)пропановой кислоты



Суспензию (*S*)-2-(4-метилфенилсульфонамидо)-3-(пиридин-2-ил)пропановой кислоты и метилйодида (3,2 экв.) в 1 н. водном растворе гидроксида натрия (4,0 экв.) нагревали при 100 °C в течение 6 часов. Полученную смесь охладили до комнатной температуры, нейтрализовали до pH 6 при помощи 1 н. раствора HCl и экстрагировали дихлорметаном/изопропанолом (4:1 об./об.). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. В результате очистки хроматографией на силикагеле (градиент 20-50% ацетонитрила/метанола (7:11) в дихлорметане) получили (*S*)-2-(*N*,4-диметилфенилсульфонамидо)-3-(пиридин-2-ил)пропановую кислоту в виде желтого пенистого вещества (выход 39%).

Стадия 3: Синтез (*S*)-2-(метиламино)-3-(пиридин-2-ил)пропановой кислоты (в виде соли HBr)



К (*S*)-2-(*N*,4-диметилфенилсульфонамидо)-3-(пиридин-2-ил)пропановой кислоте добавили HBr (33 масс. % в ледяной уксусной кислоте, 25 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 85 °C в течение 6 часов, а затем при 60 °C в течение 3 дней. Добавили дополнительное количество раствора HBr (3,3 экв.) и перемешивали полученную смесь при 85 °C в течение 6 часов. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой и промыли эфиром. Водную фазу концентрировали in vacuo с получением неочищенного дигидробромида (*S*)-2-(метиламино)-3-(пиридин-2-ил)пропановой кислоты в виде густого красного маслянистого вещества (выход >99%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной обработки.

Стадия 4: Синтез Соединения I-257

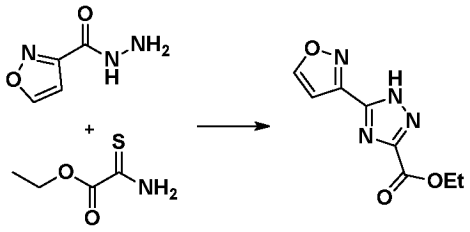
Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*S*)-2-(метиламино)-3-(пиридин-2-ил)пропановую кислоту (виде соли HBr), использовали 1,1 эквивалента **Промежуточного соединения 1** и нагревали содержимое до 100 °C. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 20-75% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты за 20 минут) с получением желаемого соединения, **Соединения I-257** (123 мг, выход 73%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц,CD_3OD) δ 8,81 (д, 1 H), 8,49 (д, 1 H), 8,24 (д, 1 H), 8,13 (прибл. т, 1 H), 7,88 (д, 1 H), 7,58 (прибл. т, 1 H), 7,42 (с, 1 H), 7,29 (прибл. к, 1 H), 7,11 (м, 1 H), 7,06 (прибл. т, 1 H), 6,90 (д, 1 H), 6,89 (м, 1 H), 6,01 (д, 1 H), 5,97 (д, 1 H), 5,65 (ш м, 1 H), 3,88 (дд, 1 H), 3,67 (дд, 1 H), 3,35 (д, 3 H).

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,81 (д, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,13 (прибл. т, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,58 (прибл. т, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,29 (прибл. к, 1H), 7,11 (м, 1H), 7,06 (прибл. т, 1H), 6,90 (д, 1H), 6,89 (м, 1H), 6,01 (д, 1H), 5,97 (д, 1H), 5,65 (ш м, 1H), 3,88 (дд, 1H), 3,67 (дд, 1H), 3,35 (д, 3H).

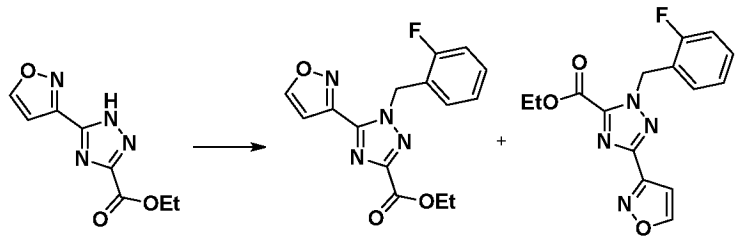
Соединение I-200

Указанное в заголовке соединение синтезировали в 8 стадий:



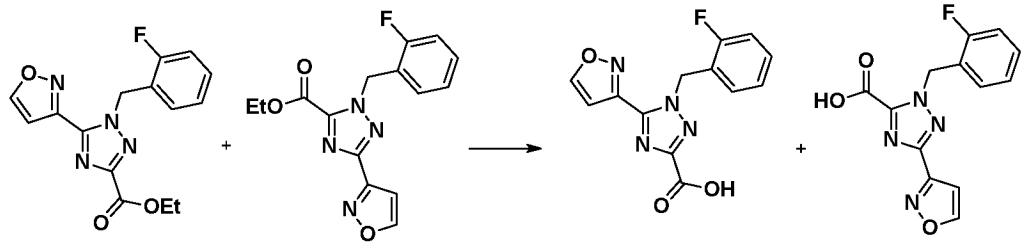
Стадия 1: Синтез этил-3-(изоксазол-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата

Суспензию изоксазол-3-карбогидразина (1 экв.), этил-2-амино-2-тиоксоацетата (1 экв.) и хлорида аммония (10 экв.) в абсолютном этаноле в закрытой пробирке нагревали при 110 °C течение 7 дней. Неочищенную смесь концентрировали in vacuo. Добавили воду и экстрагировали водную фазу этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. В результате очистки хроматографией на силикагеле (градиент 10-20% ацетонитрила/метанола (7:1) в дихлорметане) получили этил-3-(изоксазол-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат в виде оранжевого твердого вещества (выход 24%).



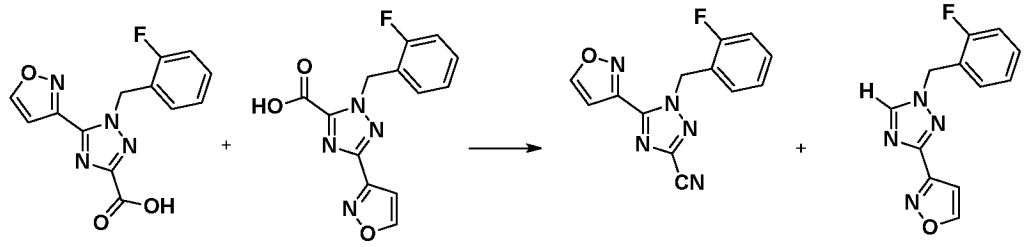
Стадия 2: Синтез этил-1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилата и этил-1-(2-фторбензил)-3-(изоксазол-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата

К этил-3-(изоксазол-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилату в ДМФА добавили гидрид натрия (60 масс. % в минеральном масле, 1,2 экв.). Спустя 10 минут добавили 2-фторбензилбромид (1,2 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов. Добавили воду и экстрагировали полученную смесь этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. В результате очистки хроматографией на силикагеле (градиент 10-40% этилацетата в гексанах) получили этил-1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилат и этил-1-(2-фторбензил)-3-(изоксазол-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат (выход 63%, отношение 42:58).



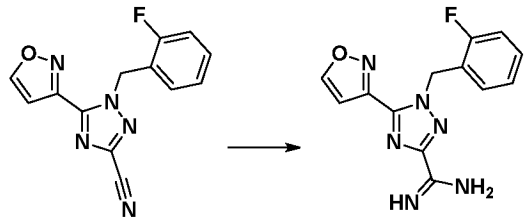
Стадия 3: Синтез 1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты и 1-(2-фторбензил)-3-(изоксазол-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты

К раствору этил-1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилата и этил-1-(2-фторбензил)-3-(изоксазол-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата в тетрагидрофуране/метаноле/воде (отношение (3:1:1) добавили гидрат гидроксида лития (1,5 эквивалента). Спустя 1 час добавили воду и 1 н. раствор HCl (отношение 50:8) и экстрагировали полученную смесь этилацетатом. Примечание: продукт не был полностью растворим, и его собрали вакуумной фильтрацией. Водный слой экстрагировали дихлорметаном/изопропанолом (4:1 об./об.). Объединенные органические фазы концентрировали in vacuo и растерли с эфиром с получением дополнительного количества продукта. Объединенное твердое вещество (88%, смесь региоизомеров) использовали на следующей стадии без дополнительной обработки.



Стадия 4: Синтез 1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбонитрила

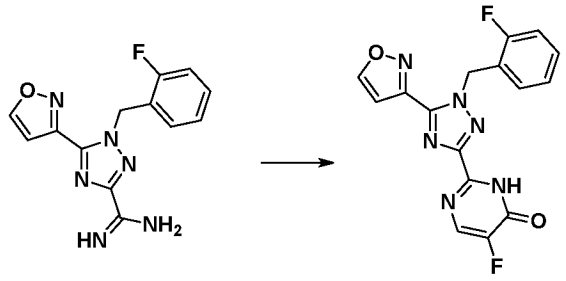
К суспензии 1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты и 1-(2-фторбензил)-3-(изоксазол-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты, 2-метилпропан-2-амина (2 экв.) и триэтиламина (2 экв.) в этилацетате добавили *н*-пропилфосфоновый ангидрид (T3P, 50 масс. % раствор в этилацетате, 3 экв.). Полученный желтый раствор нагревали при 65 °C в течение 2,5 часов. Растворитель удалили in vacuo. Добавили фосфорилтрихлорид (18 экв.) и перемешивали полученную смесь при 70 °C в течение 50 минут. Реакцию погасили, осторожно выливая в смесь воды и льда, нейтрализовали до pH 7 добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. В результате очистки хроматографией на силикагеле (градиент 10-60% этилацетата в гексанах) получили 1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбонитрил (выход 39%). Примечание: Один из региоизомеров декарбоксилировался с образованием 3-(1-(2-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)изоксазола. Структурное отнесение согласовалось с наблюдаемым яэО. Указанная побочная реакция может возникать на стадии омыления (Стадия 3).



Стадия 5: Синтез 1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксимидамида

Раствор 1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбонитрила в метаноле обработали метоксидом натрия (25 масс. % раствор в метаноле, 5 экв.) и перемешивали в течение 1 часа. Добавили хлорид аммония (10 экв.). Спустя 18 часов реакционную смесь концентрировали in vacuo и разделили между полунасыщенным раствором бикарбоната натрия/1 н. раствором гидроксида натрия (отношение 10:1) и этилацетатом. Органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и

удалили растворитель in vacuo с получением 1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксимидамида (выход >99%), который использовали без дополнительной очистки.

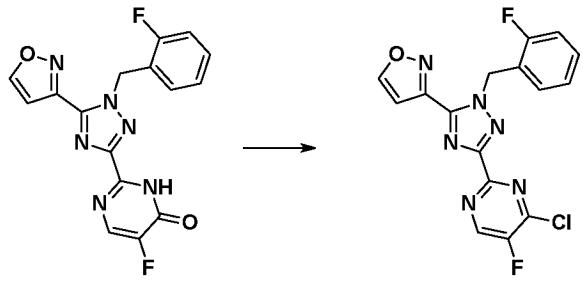


Стадия 6: Синтез 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиримидин-4(3H)-она

Суспензию 1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксимидамида обработали (*Z*)-3-этокси-2-фтор-3-оксопроп-1-ен-1-олятом натрия (3,0 экв.) и нагревали при 90 °C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь нейтрализовали добавлением HCl (1,25 M раствор в этаноле). Полученную бледно-желтую суспензию перемешивали в течение 5 минут, а затем концентрировали in vacuo. Остаток разделили между дихлорметаном и водой, а водный слой снова экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. В результате очистки хроматографией на силикагеле (градиент 5-20% ацетонитрила/метанола (7:1) в дихлорметане) получили 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-

пиримидин-4(3H)-он (61 мг, выход 74%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,95 (д, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,35 (прибл. к, 1H), 7,23 (прибл. т, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,15 (м, 2H), 6,07 (с, 2H).



Стадия 7: Синтез 3-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)изоксазола

Суспензию 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиримидин-4(3H)-она в фосфорилтрихлориде (77 экв.) нагревали до 65 °C в течение 2

часов. Реакционную смесь осторожно вылили в лед и перемешивали в течение 20 минут. Полученную смесь подщелочили до pH 8 добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo с получением 3-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)изоксазола в виде грязновато-белого твердого вещества (выход >99%).

Стадия 8: Синтез Соединения I-200

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*S*)-3-метил-2-(метиламино)бутановую кислоту, вместо **Промежуточного соединения 1** использовали 3-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)изоксазол и нагревали содержимое до 100 °C. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле (градиент 20-50% (ацетонитрил/метанол=7:1) в дихлорметане) с получением продукта с примесями. Образец повторно очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 5-95% ацетонитрила в воде с 0,1 трифторуксусной кислоты за 20 минут) с получением желаемого соединения, **Соединения I-200** (23 мг, 66% за две стадии) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,56 (д, 1 H), 8,34 (д, 1 H), 7,27 (прибл. к, 1 H), 7,21 (прибл. т, 1 H), 7,15 (д, 1 H), 7,06 (м, 2 H), 6,09 (д, 1 H), 6,02 (д, 1 H), 4,27 (д, 1 H), 3,07 (д, 3 H), 2,55 (м, 1 H), 1,10 (д, 3 H), 0,95 (д, 3 H).

Соединение I-249

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту (в виде соли HCl), вместо **Промежуточного соединения 1** использовали 3-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)изоксазол (синтез которого описан в способе для **Соединения I-200**) и нагревали содержимое до 100 °C в течение 19 часов. Реакционную смесь охладили и разбавили водой, и нейтрализовали 1 н. водным раствором HCl. Полученное твердое вещество собрали вакуумной фильтрацией, промыли водой и высушили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-249** (29 мг, выход 85%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,54 (д, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,07-7,00 (м, 3H), 6,08 (с, 2H), 4,41 (ш д, 2H), 3,38 (прибл. т, 2H), 2,28 (ш д, 2H), 1,59 (м, 2H), 1,31 (с, 3H).

Соединение I-1

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали пирролидин (7 экв.), триэтиламин не использовали и нагревали содержимое до 40 °C в течение 10 минут в виде раствора в ТГФ, затем при 23 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь охладили и разбавили этилацетатом, и промыли водой и насыщенным солевым раствором. Растворитель удалили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-1** (23 мг, выход 76%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,08 (д, 1 H), 8,20 (д, 1 H), 7,52 (с, 1 H), 7,30 - 7,40 (м, 1 H), 7,18 - 7,28 (м, 2 H), 7,10 (т, 1 H), 6,82 (т, 1 H), 5,89 (с, 2 H), 3,65 - 3,70 (м, 4 H), 1,92 (д, 4 H).

Соединение I-2

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали пиперидин (7 экв.), триэтиламин не использовали и нагревали содержимое до 40 °C в течение 10 минут в виде раствора в ТГФ, затем при 23 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь охладили и разбавили этилацетатом, и промыли водой и насыщенным солевым раствором. Растворитель удалили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-2** (25 мг, выход 80%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,09 (с, 1 H), 8,26 (д, 1 H), 7,54 (с, 1 H), 7,32 (с, 2 H), 7,20 - 7,27 (м, 2 H), 7,10 (т, 1 H), 6,81 (т, 1 H), 5,90 (с, 2 H), 3,74 - 3,80 (м, 4 H), 1,58 - 1,62 (м, 6 H).

Соединение I-3

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали морфолин (7 экв.), триэтиламин не использовали и нагревали содержимое до 40 °C в течение 10 минут в виде раствора в ТГФ, затем при 23 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь охладили и разбавили этилацетатом, и промыли водой и насыщенным солевым раствором. Растворитель удалили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-3** (24 мг, выход 76%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,08 (с, 1 H), 8,33 (д, 1 H), 7,57 (с, 1 H), 7,32 (д, 2 H), 7,20 - 7,27 (м, 2 H), 7,10 (т, 2 H), 6,81 (т, 1 H), 5,90 (с, 2 H), 3,79 (д, 4 H), 3,74 (д, 4 H).

Соединение I-4

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали пиперазин (7 экв.),

триэтиламин не использовали и нагревали содержимое до 40 °C в течение 10 минут в виде раствора в ТГФ, затем при 23 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь охладили и разбавили этилацетатом, и промыли водой и насыщенным солевым раствором. Растворитель удалили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-4** (20 мг, выход 64%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,09 (с, 1 H), 8,33 (д, 1 H), 7,56 (с, 1 H), 7,32 (с, 1 H), 7,20 - 7,28 (м, 2 H), 7,10 (т, 1 H), 6,81 (т, 1 H), 5,90 (с, 2 H), 3,78 - 3,84 (м, 4 H), 2,90 - 3,00 (м, 3 H).

Соединение I-5

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали N-метилпиперазин (7 экв.), триэтиламин не использовали и нагревали содержимое до 40 °C в течение 10 минут в виде раствора в ТГФ, затем при 23 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь охладили и разбавили этилацетатом, и промыли водой и насыщенным солевым раствором. Растворитель удалили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-5** (23 мг, выход 71%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,09 (с, 1 H), 8,31 (д, 1 H), 7,56 (с, 1 H), 7,32 (с, 1 H), 7,18 - 7,27 (м, 2 H), 7,10 (т, 1 H), 6,80 (с, 1 H), 5,90 (с, 2 H), 3,74 - 3,81 (м, 4 H), 3,25 - 3,35 (с, 3 H), 2,20 - 2,30 (м, 4 H).

Соединение I-6

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-морфолиноэтанами (7 экв.), триэтиламин не использовали и нагревали содержимое до 40 °C в течение 10 минут в виде раствора в ТГФ, затем при 23 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь охладили и разбавили этилацетатом, и промыли водой и насыщенным солевым раствором. Растворитель удалили in vacuo с получением желаемого соединения, **соединения I-6** (25 мг, выход 72%) в виде смолистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,09 (д, 1 H), 8,17 (д, 1 H), 7,59 (с, 1 H), 7,48 (с, 1 H), 7,28 - 7,38 (м, 1 H), 7,17 - 7,26 (м, 2 H), 7,10 (т, 1 H), 6,86 (т, 1 H), 5,88 (с, 2 H), 3,56 - 3,62 (м, 4 H), 3,48 (т, 4 H), 2,44(м, 2 H), 2,29 - 2,40 (м, 2 H).

Соединение I-7

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали *N,N*-диметилэтан-1,2-диамин (7 экв.), триэтиламин не использовали и нагревали содержимое до 40 °C в течение 10 минут в виде раствора в ТГФ, затем при 23 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь

охладили и разбавили этилацетатом, и промыли водой и насыщенным солевым раствором. Растворитель удалили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-7** (24 мг, выход 76%) в виде смолистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,09 (д, 1 H), 8,17 (д, 1 H), 7,54 (с, 1 H), 7,48 (с, 1 H), 7,29 - 7,38 (м, 1 H), 7,18 - 7,27 (м, 2 H), 7,11 (т, 1 H), 6,88 (т, 1 H), 5,89 (с, 2 H), 3,57 (к, 2 H), 2,43 - 2,49 (м, 2 H), 2,19 (с, 6 H).

Соединение I-9

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали циклогексиламин (7 экв.), триэтиламин не использовали и нагревали содержимое до 40 °C в течение 10 минут в виде раствора в ТГФ, затем при 23 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь охладили и разбавили этилацетатом, и промыли водой и насыщенным солевым раствором. Растворитель удалили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-9** (20 мг, выход 62%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,09 (д, 1 H), 8,14 (д, 1 H), 7,51 (д, 1 H), 7,45 (с, 1 H), 7,33 (д, 1 H), 7,18 - 7,28 (м, 2 H), 7,10 (т, 1 H), 6,85 (т, 1 H), 5,88 (с, 2 H), 4,03-4,08 (м, 1 H), 1,89-1,92 (м, 2 H), 1,72-1,76 (м, 2 H), 1,63 (д, 2 H), 1,32 - 1,43 (м, 4 H).

соединение I-8

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали диметиламин (7 экв.), триэтиламин не использовали и нагревали содержимое до 40 °C в течение 10 минут в виде раствора в ТГФ, затем при 23 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь охладили и разбавили этилацетатом, и промыли водой и насыщенным солевым раствором. Растворитель удалили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-8** (19 мг, выход 67%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,09 (с, 1 H), 8,18 (д, 1 H), 7,52 (с, 1 H), 7,39 - 7,45 (м, 1 H), 7,18 - 7,27 (м, 2 H), 7,10 (т, 1 H), 6,82 - 6,88 (м, 1 H), 5,90 (с, 2 H), 3,24 (д, 6 H).

Соединение I-11

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-метилпирролидин, триэтиламин не использовали и нагревали содержимое до 40 °C в течение 10 минут в виде раствора в ТГФ, затем при 23 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь охладили и разбавили этилацетатом, и промыли водой и насыщенным солевым раствором. Растворитель удалили in vacuo, а неочищенный материал очистили хроматографией на

силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-11** (16 мг, выход 51%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,09 (д, 1 H), 8,21 (д, 1 H), 7,49 (с, 1 H), 7,29 - 7,38 (м, 1 H), 7,17 - 7,27 (м, 2 H), 7,10 (т, 1 H), 6,84 (т, 1 H), 5,92 (с, 2 H), 4,40-4,48 (м, 1 H), 3,75 - 3,90 (м, 1 H), 3,56 - 3,69 (м, 1 H), 2,00 - 2,07 (м, 2 H), 1,93 (д, 1 H), 1,65-1,73 (м, 1 H), 1,23 (д, 3 H).

Соединение I-10

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали пиперидин-4-ол, триэтиламин не использовали и нагревали содержимое до 40 °C в течение 10 минут в виде раствора в ТГФ, затем при 23 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь охладили и разбавили этилацетатом, и промыли водой и насыщенным солевым раствором. Растворитель удалили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-10** (19 мг, выход 58%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,08 (д, 1 H), 8,27 (д, 1 H), 7,54 (с, 1 H), 7,21 - 7,39 (м, 3 H), 7,10 (т, 1 H), 6,81 (т, 1 H), 5,90 (с, 2 H), 4,78-4,84 (м, 1 H), 4,18 (д, 2 H), 3,74-3,79 (м, 1 H), 3,37 - 3,47 (м, 2 H), 1,81-8,89 (м, 2 H), 1,40 - 1,54 (м, 2 H).

Соединение I-12

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали *трет*-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат (1,5 экв.), триэтиламин не использовали и нагревали содержимое до 40 °C в течение 10 минут в виде раствора в ТГФ, затем при 23 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь охладили и разбавили этилацетатом, и промыли водой и насыщенным солевым раствором. Растворитель удалили in vacuo, а неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-12** (36 мг, выход 90%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,04 - 9,15 (м, 1 H), 8,18 (д, 1 H), 7,53 - 7,65 (м, 1 H), 7,47 (с, 1 H), 7,30 - 7,39 (м, 1 H), 7,19 - 7,27 (м, 2 H), 7,07 - 7,16 (м, 1 H), 6,85 (т, 1 H), 5,83 - 5,91 (м, 2 H), 4,25 (д, 1 H), 3,96 (д, 2 H), 2,87 - 2,91 (м, 2 H), 1,87 (д, 2 H), 1,44 - 1,51 (м, 2 H) ,1,41 (с, 9 H).

Соединение I-13

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*S*)-пирролидин-2-илметанол, триэтиламин не использовали и нагревали содержимое до 40 °C в течение 10

минут в виде раствора в ТГФ, затем при 23 °С в течение 18 часов. Реакционную смесь охладили и разбавили этилацетатом, и промыли водой и насыщенным солевым раствором. Растворитель удалили in vacuo, а неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-13** (18 мг, выход 55%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,09 (д, 1 H), 8,21 (д, 1 H), 7,49 (с, 1 H), 7,28 - 7,37 (м, 1 H), 7,18 - 7,26 (м, 2 H), 7,10 (т, 1 H), 6,83 (т, 1 H), 5,85 - 5,93 (м, 2 H), 4,86 (т, 1 H), 4,32 - 4,39 (м, 1 H), 3,74 - 3,79 (м, 1 H), 3,62 - 3,69 (м, 1 H), 3,52 - 3,59 (м, 1 H), 3,44 - 3,50 (м, 1 H), 1,98 - 2,04 (м, 2 H), 1,91 (д, 2 H).

Соединение I-17

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-метоксипирролидин (4 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 40 °С в течение 1 часа в виде раствора в ТГФ. Реакционную смесь охладили и разбавили этилацетатом, и промыли водой и насыщенным солевым раствором. Растворитель удалили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-17** (12 мг, выход 61%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,09 (д, 1 H), 8,23 (д, 1 H), 7,53 (с, 1 H), 7,29 - 7,40 (м, 1 H), 7,18 - 7,28 (м, 2 H), 7,10 (т, 1 H), 6,82 (т, 1 H), 5,90 (с, 2 H), 4,03 - 4,12 (м, 1 H), 3,70 - 3,87 (м, 3 H), 3,66 (д, 1 H), 3,28 (с, 3 H), 1,96 - 2,15 (м, 2 H).

Соединение I-18

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали пиперидин-3-иол (4 экв.), триэтиламин не использовали и нагревали содержимое до 40 °С в течение 1 часа в виде раствора в ТГФ. Реакционную смесь охладили и разбавили этилацетатом, и промыли водой и насыщенным солевым раствором. Растворитель удалили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-18** (14 мг, выход 72%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,09 (д, 1 H), 8,25 (д, 1 H), 7,53 (с, 1 H), 7,28 - 7,39 (м, 1 H), 7,17 - 7,27 (м, 2 H), 7,10 (т, 1 H), 6,81 (т, 1 H), 5,90 (с, 2 H), 4,97 (д, 1 H), 4,18 (д, 1 H), 3,56 - 3,68 (м, 1 H), 3,37 - 3,48 (м, 2 H), 3,21 (дд, 1 H), 1,73 - 1,96 (м, 2 H), 1,43-1,58 (м, 2 H).

Соединение I-25

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали *трет*-бутилпиперидин-

3-илкарбамат (4 экв.), триэтиламин не использовали и нагревали содержимое до 40 °C в течение 1 часа в виде раствора в ТГФ. Реакционную смесь охладили и разбавили этилацетатом, и промыли водой и насыщенным солевым раствором. Растворитель удалили in vacuo, а неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-25** (25 мг, выход 66%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,75 (д, 1 H), 8,16 (д, 1 H), 7,58 (с, 1 H), 7,23 - 7,38 (м, 1 H), 7,08 - 7,17 (м, 1 H), 7,05 (т, 1 H), 6,95 (с, 1 H), 6,84 (т, 1 H), 6,78 (д, 1 H), 5,98 (с, 2 H), 4,40 (д, 1 H), 4,13 - 4,24 (м, 1 H), 3,69 (ш с, 1 H), 3,56 (д, 1 H), 3,35 - 3,42 (м, 1 H), 2,00 - 2,09 (м, 1 H), 1,91 (дд, 1 H), 1,59 - 1,72 (м, 2 H), 1,45 (с, 9 H).

Соединение I-26

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали *трет*-бутил-3-аминоазетидин-1-карбоксилат (4 экв.), использовали 2 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 40 °C в течение 1 часа в виде раствора в ТГФ, затем нагревали до 75 °C до полного расходования исходного материала по ЖХ/МС. Реакционную смесь охладили и разбавили этилацетатом, и промыли водой и насыщенным солевым раствором. Растворитель удалили in vacuo, а неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-26** (24 мг, выход 67%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,10 (д, 1 H), 8,31 (д, 1 H), 8,25 (д, 1 H), 7,48 - 7,57 (м, 1 H), 7,29 - 7,38 (м, 1 H), 7,15 - 7,28 (м, 2 H), 7,11 (т, 1 H), 6,85 (т, 1 H), 5,89 (с, 2 H), 4,76 - 4,93 (м, 1 H), 4,15 - 4,25 (м, 2 H), 3,91 (дд, 2 H), 1,39 (с, 9 H).

Соединение I-27

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали *трет*-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилат (4 экв.), использовали 2 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 40 °C в течение 1 часа в виде раствора в ТГФ, затем нагревали до 75 °C до полного расходования исходного материала по ЖХ/МС. Реакционную смесь охладили и разбавили этилацетатом, и промыли водой и насыщенным солевым раствором. Растворитель удалили in vacuo, а неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-27** (24 мг, выход 57%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,78 (д, 1 H), 8,15 (д, 1 H), 7,58 (с, 1 H), 7,25 - 7,33 (м, 1 H), 7,08 - 7,17 (м, 1 H), 7,05 (т, 1 H), 6,95 (с, 1 H), 6,84 (т, 1 H), 6,78 (д, 1 H), 5,98 (с, 2 H),

4,40 (д, 1 Н), 4,18 (д, 1 Н), 3,69 (м, 1 Н), 3,56 (д, 1 Н), 3,39 (д, 1 Н), 1,99 - 2,08 (м, 1Н), 1,91 (дд, 1 Н), 1,57 - 1,76 (м, 2 Н), 1,45 (с, 9 Н).

Соединение I-19

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-метоксипиперидин (4 экв.), использовали 2 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 40 °C в течение 1 часа в виде раствора в ТГФ, затем нагревали до 75 °C до полного расходования исходного материала по ЖХ/МС. Реакционную смесь охладили и отфильтровали, а твердое вещество промыли этилацетатом. Фильтрат собрали и промыли водой и насыщенным солевым раствором. Растворитель удалили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-19** (15 мг, выход 74%) в виде твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,06 (д, 1 Н), 8,23 (д, 1 Н), 7,49 (с, 1 Н), 7,25 - 7,35 (м, 1 Н), 7,13 - 7,24 (м, 2 Н), 7,07 (т, 1 Н), 6,78 - 6,87 (м, 1 Н), 5,86 (с, 2 Н), 3,91 (д, 1 Н), 3,62 - 3,81 (м, 3 Н), 3,34 (дд, 1 Н), 3,23 (с, 3 Н), 1,83 - 1,94 (м, 1 Н), 1,72 - 1,81 (м, 1 Н), 1,56 - 1,65 (м, 1 Н), 1,44 - 1,54 (м, 1 Н).

Соединение I-20

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали пирролидин-3-ол (4 экв.), триэтиламин не использовали и нагревали содержимое до 40 °C в течение 1 часа в виде раствора в ТГФ. Реакционную смесь охладили и отфильтровали, а твердое вещество промыли этилацетатом. Фильтрат собрали и промыли водой и насыщенным солевым раствором. Растворитель удалили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-20** (10 мг, выход 53%) в виде твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,08 (д, 1 Н), 8,21 (д, 1 Н), 7,52 (с, 1 Н), 7,29 - 7,37 (м, 1 Н), 7,18 - 7,28 (м, 2 Н), 7,10 (т, 1 Н), 6,82 (т, 1 Н), 5,90 (с, 2 Н), 5,04 (д, 1 Н), 4,32-4,39 (м, 1 Н), 3,81 (д, 1 Н), 3,69-3,77 (м, 1 Н), 3,60 - 3,68 (м, 1 Н), 1,96-2,05 (м, 1 Н), 1,88 - 1,95 (м, 1 Н).

Соединение I-21

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали *трет*-бутилазетидин-3-илкарбамат (4 экв.), триэтиламин не использовали и нагревали содержимое до 40 °C в течение 1 часа в виде раствора в ТГФ. Реакционную смесь охладили и отфильтровали, а твердое вещество собрали и высушили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-21** (30 мг, выход 79%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,08 (с, 1 Н), 8,25 (м, 1 Н), 7,62 - 7,66 (м, 2 Н), 7,51 (с, 1 Н), 7,29 - 7,34 (м, 1 Н), 7,15 - 7,27 (м, 2 Н), 7,07 - 7,14 (м, 1 Н), 6,79 - 6,84 (м, 1 Н), 5,90 (с, 2 Н), 4,35 - 4,44 (м, 2 Н), 4,01 - 4,12 (м, 2 Н), 3,84-3,90 (м, 1 Н), 1,39 (с, 9 Н).

Соединение I-22

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-метоксипиперидин (4 экв.), триэтиламин не использовали и нагревали содержимое до 40 °C в течение 1 часа в виде раствора в ТГФ. Реакционную смесь охладили и разбавили этилацетатом, и промыли водой и насыщенным солевым раствором. Растворитель удалили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-22** (15 мг, выход 74%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,05 (д, 1 Н), 8,25 (д, 1 Н), 7,51 (с, 1 Н), 7,26 - 7,31 (м, 1 Н), 7,14 - 7,25 (м, 2 Н), 7,07 (т, 1 Н), 6,74 - 6,82 (м, 1 Н), 5,87 (с, 2 Н), 4,06 - 4,11 (м, 2 Н), 3,42 - 3,50 (м, 2 Н), 3,25 (с, 3 Н), 1,89-1,95 (м, 2 Н), 1,46 - 1,51 (м, 3 Н).

Соединение I-64

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-метилтетрагидро-*2H*-пиран-4-амин (в виде соли HCl) (5 экв.), вместо триэтиламина использовали 10 эквивалентов основания Хюнига и нагревали содержимое до 175 °C в течение 1 часа в микроволновом реакторе в виде раствора в ТГФ/DДМФА (1:1). Реакционную смесь охладили и разбавили этилацетатом, и промыли водой и насыщенным солевым раствором. Растворитель удалили in vacuo, а неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 5-90% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-64** (4 мг, выход 20%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,74 (с, 1 Н), 8,05 (д, 1 Н), 7,19 - 7,33 (м, 2 Н), 6,97 - 7,12 (м, 2 Н), 6,79 - 6,93 (м, 2 Н), 5,92 (с, 2 Н), 3,67 - 3,81 (м, 4 Н), 2,49 (д, 2 Н), 1,77 - 1,91 (м, 2 Н), 1,63 (с, 3 Н).

Соединение I-101

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали гидрат 4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (4 экв.), использовали 5 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 90 °C в течение 5 часов в виде раствора в ТГФ/воде (9:1). Выделение продукта выполнили с этилацетатом вместо дихлорметана. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-101** (12 мг, выход 26%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,10 (д, 1 H), 8,39 (д, 1 H), 7,54 (с, 1H), 7,28 - 7,39 (м, 1 H), 7,15 - 7,25 (м, 2 H), 7,11 (т, 1 H), 6,85 (т, 1 H), 5,85 - 5,97 (м, 2 H), 5,17 (ш с, 1 H), 4,45 (д, 1 H), 4,33 (ш с, 1 H), 3,91 - 4,02 (м, 1 H), 3,33 - 3,39 (м, 2 H), 3,05 - 3,17 (м, 1 H), 1,41 (с, 9 H).

Соединение I-163

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-карбоновую кислоту (4 экв.), использовали 3 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 175 °C в течение 10 минут в виде раствора в NMP. Содержимое разбавили диэтиловым эфиром, а полученный осадок отфильтровали и собрали. Неочищенный материал дополнительно очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-163** (5 мг, выход 15%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ м.д. 9,03 (д, 1 H), 8,82 - 8,89 (м, 1 H), 8,58 (с, 1 H), 7,58 (с, 1 H), 7,28 - 7,37 (м, 1 H), 7,11 - 7,18 (м, 1 H), 7,02 - 7,10 (м, 1 H), 6,94 (с, 1 H), 6,83 - 6,92 (м, 1 H), 6,01 (с, 2 H), 5,12 (д, 1 H), 5,00 (д, 1 H), 4,55 - 4,64 (м, 1 H), 3,43 (дд, 1 H), 3,20 (д, 1 H).

Соединение I-189

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-этилпиперидин-4-карбоновую кислоту (в виде соли HCl), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 40 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ. Реакция не была завершена, поэтому в сосуд добавили дополнительное количество аминного реагента (3 экв.), триэтиламина (4 экв.) и ДМФ (объем, эквивалентный ТГФ) и нагревали полученную смесь до 85 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь охладили и разбавили этилацетатом, и промыли водой и насыщенным солевым раствором. Растворитель удалили in vacuo, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-189** в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ м.д. 8,79 (д, 1 H), 8,20 (д, 1 H), 7,54 (с, 1 H), 7,21 - 7,35 (м, 1 H), 7,07 - 7,13 (м, 1 H), 7,05 (т, 1 H), 6,95 (д, 1 H), 6,89 (т, 1 H), 5,99 (с, 2 H), 4,65 (д, 2 H), 3,33 - 3,43 (м, 2 H), 2,32 (д, 2 H), 1,63 - 1,68 (м, 2 H), 1,55 - 1,63 (м, 2 H), 0,91 (т, 3 H).

Соединение I-190

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту, использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое

до 40 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ. Реакция не была завершена, поэтому в сосуд добавили дополнительное количество аминного реагента (3 экв.), триэтиламина (4 экв.) и ДМФА (объем, эквивалентный ТГФ) и нагревали полученную смесь до 85 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь охладили и разбавили этилацетатом, и промыли водой и насыщенным солевым раствором. Растворитель удалили in vacuo, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-190** в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ м.д. 8,79 (д, 1 H), 8,22 - 8,29 (м, 1 H), 7,59 (с, 1 H), 7,24 -7,34 (м, 1 H), 7,02 -7,15 (м, 2 H), 6,96 - 7,00 (м, 1 H), 6,93 (т, 1 H), 6,01 (м, 2 H), 4,76 (д, 1 H), 4,58 (д, 1 H), 3,70 (дд, 1 H), 3,52 - 3,58 (м, 1 H), 2,87 - 2,94 (м, 1 H), 2,45 - 2,54 (м, 1 H), 2,00 - 2,11 (м, 1 H), 1,90 - 1,99 (м, 1 H), 1,02 (д, 3 H).

Соединение I-235

Указанное в заголовке соединение получили в 3 стадии:

Стадия 1: Синтез 2-(1-(2,3-дифторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-5-

фторпиримидин-4(3H)-она

Указанное выше соединение получили по общему способу A, используя 1-(изоксазол-3-ил)этанон на стадии 1 и 2,3-дифторбензилгидразин на стадии 2.

Стадия 2: Получение 3-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2,3-дифторбензил)-1H-

пиразол-5-ил)изоксазола

Суспензию 2-(1-(2,3-дифторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-5-фторпиримидин-4(3H)-она в фосфорилтрихлориде (47 экв.) нагревали при 65 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь осторожно вылили в лед и перемешивали в течение 20 минут. Полученную смесь подщелочили до pH 8 добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo с получением 3-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2,3-дифторбензил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазола в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: Синтез Соединения I-235

Раствор (*S*)-3-метил-2-(метиламино)бутановой кислоты (3,0 эквивалента), триэтиламина (10 эквивалентов) и 3-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2,3-дифторбензил)1H-пиразол-5-ил)изоксазола перемешивали в диоксане/воде (отношение 2:1) при 100 °C в течение 23 часов, следуя общему способу B. Раствор разбавили водой,

нейтрализовали до pH 3 добавлением 1 н. раствора HCl и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. В результате очистки хроматографией на силикагеле (градиент 0-10% ацетонитрила/метанола (7:1) в дихлорметане) получили **Соединение I-235** (38 мг, 61% за 2 стадии) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (д, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,04 (дд, 1H), 6,92 (dd 1H), 6,77 (прибл. т, 1H), 6,58 (д, 1H), 5,99 (д, 1H), 5,94 (д, 1H), 4,27 (д, 1H), 3,24 (д, 3H), 2,52 (м, 1H), 1,11 (д, 3H), 0,94 (д, 3H).

Соединение I-236

Указанное в заголовке соединение получили в 3 стадии:

Стадия 1: Синтез 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(оксазол-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)

пиримидин-4(3H)-она

Указанное выше соединение получили по общему способу A, используя 1-(оксазол-2-ил)этанон на Стадии 1 и 2-фторбензилгидразин на Стадии 2.

Стадия 2: Синтез 2-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)оксзаола

Указанное выше соединение получили по способу, аналогичному Стадии 2 синтеза **Соединения I-235**, используя в качестве исходного пиримидона 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(оксазол-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)-

пиримидин-4(3H)-он.

Стадия 3: Синтез Соединения I-236

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*S*)-3-метил-2-(метиламино)бутановую кислоту, вместо **Промежуточного соединения 1** использовали 2-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)оксазол и нагревали содержимое до 100 °C в течение 41 часа. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле (градиент 0-20% (ацетонитрил/метанол=7:1) в дихлорметане) с получением желаемого соединения, **Соединения I-236** (8,9 мг, 49% за две стадии) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,25 (д, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,21 (m 1H), 7,07-6,95 (м, 3H), 6,11 (д, 1H), 6,04 (д, 1H), 4,27 (д, 1H), 3,23 (д, 3H), 2,52 (м, 1H), 1,11 (д, 3H), 0,94 (д, 3H).

Соединение I-36

В перемешанный раствор **Соединения I-12**, растворенного в дихлорметане, добавили эквивалентный объем трифторуксусной кислоты при 23 °C. Содержимое перемешивали до полного расходования исходного материала по ЖХ/МС. Реакционную смесь разбавили дихлорметаном и погасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Слои разделили, а органический слой промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным солевым раствором. Затем органический слой высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-36** (19,5 мг, выход 75%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (с, 1 H), 8,15 (д, 1 H), 7,27 - 7,30 (м, 1 H), 7,13 - 7,23 (м, 1 H), 7,00 - 7,09 (м, 1 H), 6,91 - 7,00 (м, 1 H), 6,81 - 6,90 (м, 1 H), 6,54 - 6,62 (м, 1 H), 5,95 (с, 2 H), 5,19 (д, 1 H), 4,26 - 4,40 (м, 1 H), 3,23 - 3,35 (м, 2 H), 3,03 (ш с, 1H), 2,92 (тд, 2 H), 2,10-2,20 (м, 2 H), 1,59 - 1,77 (м, 2 H).

Соединение I-37

В перемешиваемый раствор **Соединения I-25**, растворенного в дихлорметане, добавили эквивалентное количество трифторуксусной кислоты при 23 °C. Содержимое перемешивали до полного расходования исходного материала по ЖХ/МС. Реакционную смесь разбавили дихлорметаном и погасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Слои разделили, а органический слой промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным солевым раствором. Затем органический слой высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-37** (14 мг, выход 79%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,45 (д, 1 H), 8,16 (д, 1 H), 7,30 (с, 1 H), 7,14 - 7,23 (м, 1 H), 7,00 - 7,07 (м, 1 H), 6,96 (тд, 1 H), 6,78 - 6,89 (м, 1 H), 6,60 (д, 1 H), 5,96 (с, 2 H), 4,39 - 4,51 (м, 1 H), 4,22 - 4,36 (м, 1 H), 3,25 (ддд, 1 H), 2,93 - 3,08 (м, 2H), 1,99 - 2,11 (м, 1 H), 1,83 - 1,92 (м, 1 H), 1,59 - 1,72 (м, 1 H), 1,37 - 1,50 (м, 1 H).

Соединение I-38

В перемешиваемый раствор **Соединения I-26**, растворенного в дихлорметане, добавили эквивалентный объем трифторуксусной кислоты при 23 °C. Содержимое перемешивали до полного расходования исходного материала по ЖХ/МС. Реакционную смесь разбавили дихлорметаном и погасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Слои разделили, а органический слой промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным солевым раствором. Затем органический слой высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-38** (11 мг, выход 55%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (д, 1 H) , 8,16 - 8,22 (м, 1 H), 7,30 (м, 1 H), 7,17 - 7,25 (м, 2 H), 7,00 - 7,09 (м, 1 H), 6,91 - 6,98 (м, 1 H), 6,85 (д, 1 H), 6,56 - 6,68 (м, 1 H), 5,96 - 6,03 (м, 1 H), 5,95 (с, 2 H), 4,94 - 5,01 (м, 1 H), 4,39 (т, 2 H), 3,99 (дд, 2 H).

Соединение I-39

В перемешиваемый раствор **Соединения I-27**, растворенного в дихлорметане, добавили эквивалентный объем трифторуксусной кислоты при 23 °C. Содержимое перемешивали до полного расходования исходного материала по ЖХ/МС. Реакционную смесь разбавили дихлорметаном и погасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Слои разделили, а органический слой промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным солевым раствором. Затем органический слой высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-39** (12,2 мг, выход 69%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,45 (д, 1H), 8,13 (д, 1 H), 7,35 (с, 1 H), 7,14 - 7,24 (м, 1 H), 6,99 - 7,08 (м, 1 H), 6,92 - 6,99 (м, 1 H), 6,79 - 6,89 (м, 1 H), 6,64 (д, 1 H), 5,97 (с, 2 H), 5,55 (ш с, 1 H), 4,34 - 4,49 (м, 1 H), 3,29 (дд, 1 H), 2,88 - 3,01 (м, 1 H), 2,79 - 2,87 (м, 1 H), 2,75 (дд, 1 H), 1,90 - 2,02 (м, 1 H), 1,77 - 1,88 (м, 1 H), 1,58 - 1,76 (м, 2 H).

Соединение I-40

В перемешиваемый раствор **Соединения I-21**, растворенного в дихлорметане, добавили эквивалентный объем трифторуксусной кислоты при 23 °C. Содержимое перемешивали до полного расходования исходного материала по ЖХ/МС. Реакционную смесь разбавили дихлорметаном и погасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Слои разделили, а органический слой промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным солевым раствором. Затем органический слой высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-40** (22 мг, выход 90%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ 8,73 (д, 1 H), 8,06 (д, 1 H), 7,37 (с, 1 H), 7,19 - 7,30 (м, 1 H), 7,04 - 7,11 (м, 1 H), 7,00 (т, 1 H), 6,86 (д, 1 H), 6,77 (т, 1 H), 5,93 (с, 2 H), 4,58 (т, 2 H), 4,13 (дд, 2 H), 3,98 - 4,09 (м, 1 H).

Соединение I-133

В перемешиваемый раствор **Соединения I-101**, растворенного в дихлорметане, добавили эквивалентный объем трифторуксусной кислоты при 23 °C. Содержимое перемешивали до полного расходования исходного материала по ЖХ/МС. Смесь концентрировали in vacuo, а полученное смолистое вещество растерли с диэтиловым эфиром, отфильтровали и промыли твердое вещество диэтиловым эфиром. Твердое

вещество собрали и высушили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-133** (в виде соли ТФК, 100 мг, выход 83%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,11 (с, 1 H), 8,87 (с, 1 H), 8,47 (д, 1 H), 7,58 (с, 1 H), 7,29 - 7,40 (м, 1 H), 7,17 - 7,27 (м, 2 H), 7,11 (т, 1 H), 6,83 (т, 1 H), 5,89 (с, 2 H), 5,44-5,49 (м, 1 H), 4,59 - 4,64 (м, 1 H), 3,79 (д, 1 H), 3,41 - 3,46 (м, 1 H), 3,11-3,18 (м, 1 H), 3,01 - 3,12 (м, 1 H).

Соединение I-30

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2,8-диазаспиро[4.5]декан-3-он (2 экв.), триэтиламин не использовали и нагревали содержимое до 40 °C в течение 2 дней в виде раствора в ТГФ. Реакционную смесь охладили, растворитель удалили in vacuo, а полученное твердое вещество промыли 1 н. раствором HCl с получением желаемого соединения, **Соединения I-30** (57,8 мг, выход 83%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ м.д. 8,86 (с, 1 H) 8,36 (д, 1 H) 7,71 (с, 1 H) 7,31 - 7,37 (м, 1 H) 7,13 (дд, 2 H) 6,99 - 7,04 (м, 2 H) 6,06 (с, 2 H) 4,32 (ш с, 2 H) 4,13 (ш с, 2 H) 3,37 (ш с, 2 H) 2,42 (с, 2 H) 1,95 (т, 4 H).

Соединение I-42

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонаноксалат (2 экв.), использовали 8 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 40 °C в течение 24 часов в виде раствора в NMP. Реакционную смесь охладили, разбавили этилацетатом и промыли смесь водой. Содержимое высушили, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-80% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-42** (42 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ м.д. 8,75 (с, 1 H) 8,13 (д, 1 H) 7,41 (с, 1 H) 7,20 - 7,32 (м, 1 H) 6,97 - 7,14 (м, 2 H) 6,90 (с, 1 H) 6,81 (т, 1 H) 5,95 (с, 2 H) 4,52 (с, 4 H) 3,80 - 3,88 (м, 4 H) 1,90 - 2,05 (м, 4 H).

Соединение I-43

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 8-окса-2-азаспиро[4.5]декан (2 экв.), триэтиламин не использовали и нагревали содержимое до 40 °C в течение 24 часов в виде раствора в ТГФ. Реакционную смесь охладили и концентрировали с получением твердого вещества, которое растворили в этилацетате. Органический слой

промыли 1 н. водным раствором HCl, высушили, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-42** (6,4 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ м.д. 8,77 (с, 1 H) 8,09 (д, 1 H) 7,44 (с, 1 H) 7,25 - 7,33 (м, 1 H) 7,11 (т, 1 H) 7,05 (с, 1 H) 6,93 (с, 1 H) 6,82 (с, 1 H) 5,98 (с, 2 H) 3,92 (ш с, 2 H) 3,71 - 3,84 (м, 6 H) 2,00 (т, 2 H) 1,64 - 1,75 (м, 4 H).

Соединение I-32

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептаноксалат (2 экв.), использовали 6 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 40 °C в течение 2 дней в виде раствора в ТГФ. Реакционную смесь охладили и концентрировали с получением твердого вещества, которое растворили в этилацетате. Органический слой промыли 1 н. раствором HCl, высушили, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-32** (19 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ м.д. 8,83 (с, 1 H) 8,24 (ш с, 1 H) 7,57 (ш с, 1 H) 7,29 - 7,33 (м, 1 H) 7,03 - 7,16 (м, 2 H) 6,91 - 7,01 (м, 2 H) 5,99 - 6,05 (м, 2 H) 4,28 - 4,61 (м, 4 H) 3,99 (с, 2 H) 3,88 (с, 2 H).

Соединение I-47

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-окса-6-азаспиро[3.5]нонаноксалат (2 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 40 °C в течение 2 часов в виде раствора в NMP. Реакционную смесь охладили и концентрировали с получением твердого вещества, которое растворили в этилацетате. Органический слой промыли водой, высушили, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% этилацетата/гексанов, с получением желаемого соединения, **Соединения I-47** (42,3 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м.д. 8,67 - 8,76 (м, 1 H) 8,12 (д, 1 H) 7,40 (с, 1 H) 7,19 - 7,28 (м, 1 H) 7,02 - 7,10 (м, 1 H) 6,99 (т, 1 H) 6,88 (д, 1 H) 6,79 (т, 1 H) 5,89 - 5,95 (м, 2 H) 4,38 - 4,49 (м, 4 H) 4,05 - 4,10 (м, 2 H) 3,71 - 3,79 (м, 2 H) 1,92 - 1,98 (м, 2 H) 1,58 - 1,68 (м, 2 H).

Соединение I-44

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали *трет*-бутил-2,8-диазаспиро[4.5]decane-2-карбоксилат (2 экв.), триэтиламин не использовали и нагревали содержимое до 40 °C в течение 2 дней в виде раствора в ТГФ. Реакционную смесь охладили и разбавили этилацетатом. Органический слой промыли водой, высушили, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-44** (51,6 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ м.д. 8,77 (с, 1 H) 8,15 (д, 1 H) 7,43 (с, 1 H) 7,23 - 7,33 (м, 1 H) 7,11 (т, 1 H) 7,05 (т, 1 H) 6,92 (с, 1 H) 6,83 (т, 1 H) 5,97 (с, 2 H) 3,79 - 4,09 (м, 4 H) 3,43 - 3,52 (м, 2 H) 3,30 (с, 2 H) 1,89 (т, 2 H) 1,72 (ш с, 4 H) 1,49 (с, 9 H).

Соединение I-45

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали *трет*-бутил-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-карбоксилат (2 экв.), использовали 1 эквивалент триэтиламина и нагревали содержимое до 40 °C в течение 2 дней в виде раствора в ТГФ. Реакционную смесь охладили и разбавили этилацетатом. Органический слой промыли водой, высушили, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-45** (48,3 мг, выход 64%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ м.д. 8,75 (с, 1 H) 8,04 - 8,13 (м, 1 H) 7,40 (с, 1 H) 7,24 - 7,32 (м, 1 H) 7,10 (т, 1 H) 7,03 (т, 1 H) 6,89 (с, 1 H) 6,82 (т, 1 H) 5,96 (с, 2 H) 3,85 - 3,98 (м, 2 H) 3,69 - 3,82 (м, 2 H) 3,49 (ш с, 2 H) 3,30 - 3,43 (м, 4 H) 1,48 (д, 9 H).

Соединение I-61

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3,3-дифторазетидин (в виде соли HCl, 1 экв.), вместо триэтиламина использовали 2 эквивалента основания Хюнига и нагревали содержимое до 40 °C в течение 3 часов в виде раствора в NMP. Реакционную смесь охладили и разбавили этилацетатом. Органический слой промыли водой, высушили, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-30% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-61** (37 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,44 (д, 1 H) 8,22 (д, 1 H) 7,30 (с, 1 H) 7,14 - 7,21 (м, 1 H) 6,91 - 7,04 (м, 2 H) 6,81 (т, 1 H) 6,54 - 6,59 (м, 1 H) 5,95 (с, 2 H) 4,60 - 4,71 (м, 4 H).

Соединение I-62

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4,4-дифторпиперидин (в виде соли HCl, 1 экв.), вместо триэтиламина использовали 2 эквивалента основания Хюнига и нагревали содержимое до 40 °C в течение 3 часов в виде раствора в NMP. Реакционную смесь охладили и разбавили этилацетатом. Органический слой промыли водой, высушили, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-30% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-62** (40,4 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,43 (д, 1 H) 8,22 (д, 1 H) 7,24 - 7,25 (м, 1 H) 7,12 - 7,21 (м, 1 H) 6,91 - 7,04 (м, 2 H) 6,82 (т, 1 H) 6,56 (д, 1 H) 5,94 (с, 2 H) 3,94 - 4,02 (м, 4 H) 2,04 - 2,17 (м, 4 H).

Соединение I-63

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3,3-дифторпирролидин (в виде соли HCl, 1 экв.), вместо триэтиламина использовали 2 эквивалента основания Хюнига и нагревали содержимое до 40 °C в течение 3 часов в виде раствора в NMP. Реакционную смесь охладили и разбавили этилацетатом. Органический слой промыли водой, высушили, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-30% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-63** (41,5 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,43 (д, 1 H) 8,19 (д, 1 H) 7,29 (с, 1 H) 7,11 - 7,22 (м, 1 H) 6,90 - 7,04 (м, 2 H) 6,78 - 6,87 (м, 1 H) 6,56 (д, 1 H) 5,94 (с, 2 H) 3,98 - 4,18 (м, 4 H) 2,40 - 2,54 (м, 2 H).

Соединение I-166

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали этиловый эфир *N*-бензилглицина (1 экв.), использовали 2 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 80 °C в течение 24 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Реакционную смесь охладили и разбавили этилацетатом. Органический слой промыли насыщенным раствором хлорида аммония, высушили, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный

материал очистили хроматографией на силикагеле с получением желаемого соединения, **Соединения I-166** (33 мг, 47%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,42 (д, 1 H) 8,23 (д, 1 H) 7,28 - 7,39 (м, 5 H) 7,23 (д, 1 H) 7,12 - 7,21 (м, 1 H) 6,91 - 7,05 (м, 2 H) 6,83 (т, 1 H) 6,53 (д, 1 H) 5,94 (с, 2 H) 5,00 (с, 2 H) 4,20 - 4,24 (м, 2 H) 4,14 - 4,20 (м, 2 H) 1,21 (т, 3 H).

Соединение I-167

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали этил-*N*-метиламиноацетат (в виде соли HCl, 1 экв.), использовали 2 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 90 °C в течение 24 часов в виде раствора в ТГФ. Реакционную смесь охладили и разбавили этилацетатом и водой. Слои разделили, а органический слой высушили, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-167** (77 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,46 (д, 1 H) 8,22 (д, 1 H) 7,28 (д, 1 H) 7,15 - 7,25 (м, 1 H) 6,95 - 7,06 (м, 2 H) 6,81 - 6,89 (м, 1 H) 6,58 (д, 1 H) 5,95 - 6,00 (м, 2 H) 4,35 (с, 2 H) 4,23 (к, 2 H) 3,43 (д, 3 H) 1,25 (т, 3 H).

Соединение I-176

Смесь **Соединения I-167** (70 мг, 1 экв.) и гидроксида натрия [1,0 н. водный раствор] (770 мкл, 5 экв.) в ТГФ (385 мкл) и MeOH (385 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Смесь погасили 1 н. раствором HCl (5 экв.). Образовавшийся белый осадок собрали фильтрацией, промыли минимальным количеством эфира и высушили с получением **Соединения I-176** (52 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,11 (д, 1 H) 8,34 (д, 1 H) 7,54 (с, 1 H) 7,30 - 7,37 (м, 1 H) 7,19 - 7,25 (м, 2 H) 7,11 (т, 1 H) 6,86 (т, 1 H) 5,90 (с, 2 H) 4,41 - 4,45 (м, 2 H) 3,32 (д, 3 H).

Соединение I-168

Смесь **Соединения I-167** (30 мг, 1 экв.) и гидроксида натрия [1,0 н. водный раствор] (57 мкл, 1 экв.) в ТГФ (141 мкл) и MeOH (141 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Смесь обработали 1 н. раствором HCl (1 экв.). Смесь разбавили в дихлорметане (100 мл) и промыли водой (50 мл). Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением маслянистого вещества. Маслянистое

вещество очистили колоночной хроматографией (от 0 до 10% метанола в дихлорметане) с получением **Соединения I-168** (10 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м.д. 8,74 (д, 1 H) 8,20 (д, 1 H) 7,33 - 7,43 (м, 5 H) 7,22 - 7,32 (м, 3 H) 6,99 - 7,13 (м, 3 H) 6,84 (д, 2 H) 5,95 (с, 2 H) 5,05 (с, 2 H).

Соединение I-218

Смесь **Соединения I-176** (48 мг, 1 экв.), *O*-метилгидроксиламина гидрохлорида (14 мг, 1,5 экв.), EDC (32 мг, 1,5 экв.) и DMAP (21 мг, 1,5 экв.) в ДМФА (563 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавили этилацетатом (100 мл) и промыли водой (50 мл x 3). Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением маслянистого вещества. Маслянистое вещество очистили колоночной хроматографией с получением **Соединения I-218** (26 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ м.д. 8,63 - 8,68 (м, 1 H) 8,08 (д, 1 H) 7,30 (с, 1 H) 7,13 - 7,20 (м, 1 H) 6,96 - 7,02 (м, 1 H) 6,92 (т, 1 H) 6,77 (с, 1 H) 6,71 (т, 1 H) 5,85 (с, 2 H) 4,17 (с, 2 H) 3,55 (с, 3 H) 3,30 - 3,34 (м, 3 H).

Соединение I-223

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали *N*-метил-1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метанамин (в виде соли HCl, 1 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 85 °C в течение 24 часов в виде раствора в диоксане. Реакционную смесь охладили и разбавили этилацетатом. Органический слой промыли 1 н. раствором HCl, высушили, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-223** (16,3 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,46 (д, 1 H) 8,25 (д, 1 H) 7,15 - 7,22 (м, 2 H) 6,96 (т, 1 H) 6,84 (т, 1 H) 6,61 (д, 1 H) 5,95 (с, 2 H) 5,03 (с, 2 H) 3,52 (д, 3 H) 2,38 (с, 3 H).

Соединение I-14

2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-5-нитропиримидин-4-ол (1 экв.) (указанное промежуточное соединение описано в предыдущем патенте: WO2012/3405 A1) (25 мг, 1 экв.) обработали $POCl_3$ (457 мкл, 75 экв.) и перемешивали, кипятя с обратным холодильником в течение 1,5 часов. Содержимое концентрировали in vacuo, а остаток перегнали азеотропной перегонкой с толуолом (x2). Остаток повторно растворили в ТГФ (0,7 мл) и обработали морфолином (171 мкл, 30 экв.). Содержимое нагели до 40 °C перемешивали реакционную смесь в течение 1,5 часов. Остаток перенесли

в 1:1 смесь этилацетата и воды. Слои разделили и экстрагировали водный слой этилацетатом (x3). Органические части объединили и промыли насыщенным солевым раствором. Смесь высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением желаемого соединения **I-14** (30 мг, 97%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,47 (д, 1 H), 8,36 (д, 1 H), 8,09 - 8,16 (м, 1 H), 7,69 (дд, 1 H), 7,41 (д, 1 H), 7,20 (т, 1 H), 6,66 - 6,70 (м, 1 H), 6,45 (д, 1 H), 6,06 (с, 2 H), 3,79 - 3,86 (м, 4 H), 3,74 (м, 4 H).

Соединение I-15

Раствор **Соединения I-14** (30 мг, 1 экв.) в метаноле обработали палладием на углероде (7 мг, 10% масс. палладия, 0.1 экв.) и поместили в атмосферу водорода. Содержимое перемешивали в течение 2 часов при 23 °C. Содержимое отфильтровали через целит и элюировали метанолом. Содержимое концентрировали in vacuo, а неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-70% (ацетонитрил:метанол=7:1) в дихлорметане, с получением желаемого соединения **I-15** (11,5 мг, 39%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,43 (д, 1 H), 8,36 (д, 1 H), 7,35 (д, 1 H), 6,80 (т, 1 H), 6,59–6,53 (м, 1 H), 6,49–6,40 (м, 2 H), 6,11 (дд, 1 H), 5,93–5,82 (м, 2 H), 3,87–3,76 (м, 4 H), 3,72 (д, 4 H).

Соединение I-70

Раствор **Соединения I-37** в толуоле обработали этилизоцианатом (3 экв.) и нагревали до 90 °C в течение 20 минут. Полученный осадок отфильтровали и промыли толуолом. Твердое вещество собрали и высушили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-70** (7 мг, выход 36%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,09 (д, 1 H), 8,27 (д, 1 H), 7,77 (с, 1 H), 7,30 - 7,36 (м, 1 H), 7,14 - 7,27 (м, 2 H), 7,07 - 7,12 (м, 1 H), 6,83 (т, 1 H), 5,94 (д, 1 H), 5,91 (с, 2 H), 5,76 (т, 1 H), 4,17 (д, 1 H), 3,94 (д, 1 H), 3,69 (дт, 1 H), 3,52 (т, 1 H), 3,22 (дд, 1 H), 3,02 (квинтет, 2 H), 1,85 (д, 1 H), 1,71 - 1,81 (м, 1 H), 1,43 - 1,62 (м, 2 H), 0,97 (т, 3 H).

Соединение I-71

Раствор **Соединения I-40** в толуоле обработали этилизоцианатом (3 экв.) и нагревали до 90 °C в течение 20 минут. Полученный осадок отфильтровали и промыли толуолом. Твердое вещество собрали и высушили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-71** (3 мг, выход 16%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,10 (д, 1 H), 8,25 (д, 1 H), 7,49 - 7,55 (м, 1 H) 7,29 - 7,37 (м, 1 H), 7,19 - 7,27 (м, 2 H), 7,10 (т, 1 H), 6,81 (т, 1 H), 6,52 - 6,61 (м, 1 H), 6,02 (т, 1 H), 5,90 (с, 2 H), 4,51 - 4,59 (м, 1 H), 4,47 (м, 2 H), 4,06 (д, 2 H), 2,94 - 3,07 (м, 2 H), 0,99 (т, 3 H).

Соединение I-136

Раствор **Соединения I-133** в дихлорметане обработали этилизоцианатом (1,1 экв.) и триэтиламином (2 экв.) и перемешивали при 23 °C в течение 1 часа. Растворитель удалили in vacuo и повторно суспендировали остаток в диэтиловом эфире. Полученный осадок отфильтровали и промыли диэтиловым эфиром. Твердое вещество собрали и высушили vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-136** (2,9 мг, выход 28%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,09 (с, 1 H), 8,26 - 8,39 (м, 1 H), 7,52 (с, 1 H) 7,32 (м, 1 H), 7,17 - 7,27 (м, 2 H), 7,10 (т, 1 H), 6,78-6,88 (м, 1 H), 6,63 (ш с, 1 H), 5,90 (м, 2 H), 4,90 - 5,19 (м, 1 H) 4,43 (д, 1 H), 4,30 (ш с, 1 H), 3,91 (д, 1 H), 3,48 (д, 1 H), 3,22 (д, 1 H), 2,99 - 3,05 (м, 3 H), 1,01 (т, 3 H).

Соединение I-134

Раствор **Соединения I-133** в дихлорметане обработали пропионилхлоридом (1,1 экв.) и триэтиламином (2 экв.) и перемешивали при 23 °C в течение 1 часа. Растворитель удалили in vacuo, а остаток повторно суспендировали и диэтиловом эфире. Полученный осадок отфильтровали и промыли диэтиловым эфиром. Твердое вещество собрали и высушили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-134** (3,5 мг, выход 35%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,10 (с, 1 H), 8,40 (д, 1 H), 7,49 - 7,64 (м, 1 H), 7,28 - 7,39 (м, 1 H), 7,15 - 7,26 (м, 2 H), 7,11 (т, 1 H), 6,84 (ш с, 1 H), 5,89 (с, 2 H), 4,79 (д, 1 H), 4,24 - 4,45 (м, 2 H), 3,91 (д, 1 H), 3,67 (ш с, 1 H), 3,58 (д, 1 H), 2,87 - 3,00 (м, 1 H), 2,31 - 2,40 (м, 2 H), 0,93 - 1,04 (м, 3 H).

Соединение I-135

Раствор **Соединения I-133** в дихлорметане обработали метилхлорформиатом (1,1 экв.) и триэтиламином (2 экв.) и перемешивали при 23 °C в течение 1 часа. Растворитель удалили in vacuo, а остаток повторно суспендировали в диэтиловом эфире. Полученный осадок отфильтровали промыли диэтиловым эфиром. Твердое вещество собрали и очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-135** (3,5 мг, выход 37%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,82 (с, 1 H), 8,41 (д, 1 H), 7,58 (с, 1 H), 7,26 - 7,35 (м, 1 H), 7,12 (т, 1 H), 7,07 (т, 1 H), 6,88 - 6,97 (м, 2 H), 6,01 (с, 2 H), 5,51 (ш с, 1 H), 4,68 (д, 1 H),

4,58 (ш с, 1 Н), 4,09 (д, 1 Н), 3,79 - 3,95 (м, 1 Н), 3,76 (с, 3 Н), 3,52 - 3,62 (м, 1 Н), 3,35 - 3,45 (м, 1 Н).

Соединение I-49 и Соединение I-50

Раствор 1-метилциклопропанкарбоновой кислоты (141 мг, 10 экв.) в дихлорметане (1 мл) обработали оксалилхлоридом (0,11 мл, 9 экв.) и перемешивали содержимое до прекращения выделения газа. Полученный раствор затем по частям, за 5 минут добавили к охлажденному (0 °С) раствору 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-

1Н-пиразол-3-ил)-пиримидин-4-амина (1 экв., 50 мг, указанное промежуточное соединение описано в предыдущей публикации заявки на патент WO2012/3405 A1) в дихлорметане (0,35 мл) и пиридине (0,35 мл). Смесь нагревали до 60 °С и перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавили этилацетатом и промыли насыщенным водным раствором хлорида аммония. Слои разделили и экстрагировали водный слой этилацетатом (x3) и дихлорметаном (x1). Органические части объединили и промыли насыщенным солевым раствором. Смесь высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-60% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения **I-49** (18,5 мг, 30%) в виде белого твердого вещества, и **I-50** (16,2 мг, 22%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

Соединение I-49 H^1 ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,57 (д, 1 Н), 8,43 (д, 1 Н), 8,01 (с, 1 Н), 7,38 (с, 1 Н), 7,22–7,13 (м, 1 Н), 7,00 (т, 1 Н), 6,98–6,90 (м, 1 Н), 6,78 (т, 1 Н), 6,57 (д, 1 Н), 5,99 (с, 2 Н), 1,48 (с, 3 Н), 1,38–1,32 (м, 2 Н), 0,79–0,73 (м, 2 Н).

Соединение I-50 H^1 ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,64 (д, 1 Н), 8,47–8,44 (м, 1 Н), 7,28 (с, 1 Н), 7,22–7,15 (м, 1 Н), 7,02 (д, 1 Н), 6,97 (т, 1 Н), 6,93–6,87 (м, 1 Н), 6,55–6,53 (м, 1 Н), 5,95 (с, 2 Н), 1,53–1,48 (м, 4 Н), 1,22 (с, 6 Н), 0,85–0,79 (м, 4 Н).

Соединение I-51 и Соединение I-52

Раствор 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1Н-пиразол-3-ил)-пиримидин-4-

Амина (1 экв., указанное промежуточное соединение описано в предыдущей публикации заявки на патент; WO2012/3405 A1) (см. выше) (50 мг, 1 экв.) в ТГФ (0,7 мл) охладили до 0 °С и обработали LiHMDS (0,16 мл, 1,1 экв., 1 М раствор), и перемешивали в течение 20 минут. Затем реакционную смесь обработали метилхлорформиатом (44 мкл, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 минут, затем нагрели до 23 °С за 1 час. Реакционную смесь разбавили этилацетатом и погасили насыщенным водным раствором хлорида аммония. слои разделили и экстрагировали водный слой этилацетатом (дважды) и дихлорметаном (три раза). Органические части объединили и промыли

насыщенным солевым раствором. Смесь высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения **I-51** (5,3 мг, 9%) в виде грязновато-белого твердого вещества, и **Соединения I-52** (13,1 мг, 20%) в виде белого твердого вещества.

Соединение I-51 ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,56 (с, 1 H), 8,45 (с, 1 H), 7,41 (с, 1 H), 7,38 (с, 1 H), 7,19 (м, 1 H), 7,02 (т, 1 H), 6,95 (м, 1 H), 6,81 (м, 1 H), 6,61 (с, 1 H), 6,00 (с, 2 H), 3,87 (с, 3 H).

Соединение I-52 ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,77 (с, 1 H), 8,47 (с, 1 H), 7,40 (с, 1 H), 7,21 (м, 1 H), 7,07–6,93 (м, 2 H), 6,84 (м, 1 H), 6,59 (с, 1 H), 6,02 (с, 2 H), 3,83 (с, 6 H).

Соединение I-144

В небольшой пробирке растворили **Соединение I-58** (0,022 г, 0,047 ммоль) в ДХМ (объем: 2,0 мл), затем загрузили CDI (28 мг, 0,173 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до 45 °C до полного расходования исходной кислоты по ЖХ/МС. В это время добавили циклопропансульфонамид (22,86 мг, 0,189 ммоль) и DBU (7,11 мкл, 0,047 ммоль) и нагревали реакционную смесь еще 30 минут. В это время реакцию погасили 1 н. раствором HCl, затем разбавили ДХМ. Слои разделили и еще два раза экстрагировали водную часть ДХМ. Органические части объединили, высушили (Na_2SO4), отфильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очистили хроматографией на SiO_2, используя градиент 0-10% MeOH/ДХМ, с получением желаемого ацилсульфонамида, **Соединения I-144** (16 мг, выход 54%).

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,62 (ш с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,19 (дд, 1H), 7,03-6,95 (м, 2H), 6,85 (т, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,96 (дд, 2H), 4,20-4,12 (м, 1H), 2,87-2,79 (м, 1H), 2,30-2,24 (м, 1H), 2,02-1,92 (м, 1H), 1,86-1,70 (м, 4H), 1,30-0,86 (м, 6H).

Соединение I-157

Указанное в заголовке соединение получили по такому же способу, как описан для **Соединения I-144**, за исключением использования **Соединения I-88** в качестве исходной карбоновой кислоты. В результате очистки хроматографией на силикагеле получили желаемое соединение, **Соединение I-157** (10 мг, выход 55%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,76 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,25 (дд, 1H), 7,07 (т, 1H), 7,00 (т, 1H), 6,92 (д, 1H), 6,81 (т, 1H), 5,96 (дд, 2H), 4,66-4,62 (м, 1H), 2,88-2,83 (м, 1H), 1,93-1,83 (м, 2H), 1,31-1,27 (м, 2H), 1,16-1,10 (м, 1H), 1,04 (д, 3H), 0,97 (д, 3H), 0,92-0,78 (м, 2H).

Соединение I-187

Указанное в заголовке соединение получили по такому же способу, как описан для **Соединения I-144**, за исключением использования **Соединения I-89** в качестве исходной карбоновой кислоты. В результате очистки хроматографией на силикагеле получили желаемое соединение, **Соединение I-187** (33 мг, выход 80%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,92 (с, 1H), 9,09 (д, 1H), 8,33 (д, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,29 (дд, 1H), 7,18 (т, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,07 (т, 1H), 6,84 (т, 1H), 5,87 (с, 2H), 4,50 (д, 1H), 3,19 (д, 3H), 2,95-2,87 (м, 1H), 2,42-2,35 (м, 1H), 1,05 (д, 3H), 1,02-0,94 (м, 2H), 0,89 (д, 3H), 0,87-0,83 (м, 2H).

Соединение I-272

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*S*)-3-метил-2-(метиламино)бутановую кислоту, вместо **Промежуточного соединения 1** использовали 3-(3-(4-хлорпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазол (синтез описан в способе для **Соединения I-24**) и нагревали содержимое до 110 °C в течение 72 часов. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-272** (4 мг, выход 8%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,98 (ш с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,24 (ш с, 2H), 7,48 (ш с, 1H), 7,30 (дд, 1H), 7,19 (т, 1H), 7,07 (т, 1H), 6,84 (ш с, 1H), 6,60 (ш с, 1H), 5,86 (с, 2H), 5,24 (ш с, 1H), 2,94 (ш с, 3H), 2,30 (ш с, 1H), 1,02 (д, 3H), 0,77 (д, 3H).

Соединение I-74

Промежуточное соединение 1 растворили в ТГФ и охладили до 0 °C. В отдельной пробирке растворили 1H-пиразол (1 экв.) в ТГФ, затем загрузили гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 1 экв.) с получением натриевой соли. Содержимое оставили перемешиваться на 15 минут. Затем натриевую соль по частям добавили к раствору **Промежуточного соединения 1**. После расходования исходного материала по ЖХ/МС реакцию погасили 1 н. водным раствором HCl и экстрагировали смесь дихлорметаном (три раза). Органические части объединили, высушили, отфильтровали и концентрировали. Затем неочищенный материал очистили, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-74** (41 мг, выход 72%).

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,10 (т, 1H), 9,03 (дд, 1H), 8,80-8,79 (м, 1H), 8,02-8,00 (м, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,34-7,28 (м, 1H), 7,24 (т, 1H), 7,23-7,18 (м, 1H), 7,09 (т, 1H), 6,88 (т, 1H), 6,72-6,70 (м, 1H), 5,93 (с, 2H).

Соединение I-273

Указанное соединение синтезировали по общему способу B, используя 2-((2,2,2-трифторэтил)амино)уксусной кислоты гидрохлорид. После полного расходования исходного материала раствор разбавили 1 н. водным раствором гидроксида натрия до pH ~ 10. Добавили диэтиловый эфир и разделили слои. Водный слой подкислили 1 н. раствором хлористоводородной кислоты до pH ~ 2. Добавили этилацетат и снова разделили слои. Водный слой экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические слои высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель под вакуумом. В результате очистки хроматографией на силикагеле (0-15% метанола в дихлорметане) получили соединение **I-273** (6 мг, 23%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,73 (м, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,27-7,22 (м, 1H), 7,09-6,99 (м, 2H), 6,87-6,86 (м, 1H), 6,80 (т, 1H), 5,94 (с, 2H), 4,61-4,55 (м, 2H), 4,45 (с, 2H).

Соединение I-274

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-((метиламино)метил)бензойную кислоту (в виде соли HCl) и нагревали содержимое до 90 °C в течение 2 часов в виде раствора в диоксане. При выделении продукта в качестве экстракционного растворителя использовали этилацетат. Неочищенное соединение, **Соединение I-274** (20 мг, выход 68%) выделили в виде белого твердого вещества, для которого не потребовалась дополнительная очистка.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,76 (м, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,65-7,63 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,48 (т, 1H), 7,30-7,24 (м, 1H), 7,10-7,01 (м, 2H), 6,94-6,88 (м, 2H), 5,99 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 3,48 (д, 3H).

Соединение I-275

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-((метиламино)метил)бензойную кислоту (в виде соли HCl). При выделении продукта в качестве экстракционного растворителя использовали этилацетат. Неочищенное

соединение, **Соединение I-275** (17 мг, выход 63%) выделили в виде белого твердого вещества, для которого не потребовалась дополнительная очистка.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,88 (ш с, 1H), 9,05 (м, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,87 (д, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,21-7,19 (м, 2H), 7,07 (т, 1H), 6,83 (т, 1H), 5,86 (с, 2H), 4,95 (с, 2H), 3,24 (д, 3H).

Соединение I-276

Указанное соединение синтезировали по общему способу B, используя 1*H*-тетразол-5-амин и диоксан в качестве растворителя. Неочищенный остаток суспендировали в дихлорметане и отфильтровали. Фильтрат очистили хроматографией на силикагеле (0-10% метанола в дихлорметане) с получением соединения **I-276** (0,4 мг, выход 2%) в виде белой пленки.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,75 (м, 1H), 8,42 (д, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,29-7,24 (м, 1H), 7,11-7,06 (м, 1H), 7,05-7,01 (м, 1H), 6,89-6,83 (м, 2H), 5,97 (с, 2H).

Соединение I-277

Указанное соединение синтезировали по общему способу B, используя 3-амино-3-метилбутановую кислоту, и нагревали содержимое до 80 C в течение 68 часов. В результате очистки хроматографией на силикагеле (0-10% метанола в дихлорметане) получили соединение **I-277** (1,3 мг, выход 5%) в виде белой пленки.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,74 (м, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,27-7,22 (м, 1H), 7,09-7,00 (м, 2H), 6,89-6,83 (м, 2H), 5,93 (с, 2H), 3,03 (с, 2H), 1,66 (с, 6H).

Соединение I-278

Указанное соединение синтезировали по общему способу B, используя 5-(аминометил)пиридин-2(1*H*)-он, и содержимое перемешивали при 90 °C в течение 40 часов. Неочищенную реакционную смесь разбавили 1 н. водным раствором хлористоводородной кислоты и этилацетатом. Слои разделили и концентрировали водный слой под вакуумом. В результате очистки обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 20-50% ацетонитрила в воде с 0,1% ТФК за 20 минут) получили соединение **I-278** (13 мг, выход 35%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,82 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,73-7,64 (м, 3H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 2H), 6,99-6,95 (м, 2H), 6,54 (д, 1H), 6,01 (с, 2H), 4,73 (с, 2H).

Соединение I-279

Указанное соединение синтезировали по общему способу B, используя трифторуксуснокислую соль 2-((метиламино)метил)бензойной кислоты с диоксаном в качестве растворителя, и нагревали содержимое при 90 °C в течение 2 дней. В результате очистки неочищенной реакционной смеси обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 5-75%

ацетонитрила в воде с 0,1% ТФК за 20 минут) получили соединение **I-279** (15 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,17 (ш с, 1H), 9,10 (м, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,56-7,52 (м, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,41-7,29 (м, 3H), 7,24-7,19 (м, 2H), 7,12-7,08 (м, 1H), 6,85-6,81 (м, 1H), 5,89 (с, 2H), 5,24 (с, 2H), 3,30 (с, 3H).

Соединение I-280

Указанное соединение синтезировали по общему способу B, используя 4-(аминометил)бензойную кислоту и этилацетат в качестве экстракционного растворителя. В результате очистки неочищенной реакционной смеси обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 5-75% ацетонитрила в воде с 0,1% ТФК за 20 минут) получили **Соединение I-280** (3,4 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,81 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,02 (д, 2H), 7,58 (д, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,13-7,04 (м, 2H), 6,95-6,91 (м, 2H), 6,01 (с, 2H), 5,01 (с, 2H).

Соединение I-281

Указанное соединение синтезировали по общему способу B, используя 6-метилпиперидин-2-карбоновую кислоту. В результате очистки неочищенной реакционной смеси хроматографией на силикагеле (0-10% метанола в дихлорметане) получили **Соединение I-281** (3,4 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,75 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,29-7,23 (м, 1H), 7,11-7,06 (м, 1H), 7,02 (тд, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,82-6,78 (м, 1H), 5,95 (с, 2H), 5,46 (ш с, 1H), 2,46-2,43 (м, 1H), 1,91-1,72 (м, 4H), 1,63-1,60 (м, 2H), 1,35 (д, 3H).

Соединение I-282 и I-283

Указанные соединения синтезировали по общему способу B, используя смесь (1*R*,4*S*)-4-метилпиперидин-2-карбоновой кислоты и (1*S*,4*S*)-4-метилпиперидин-2-карбоновой кислоты. В результате очистки неочищенной реакционной смеси хроматографией на силикагеле (0-10% метанола в дихлорметане) получили **Соединение I-282** (15 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества. В результате повторной очистки смешанных фракций обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-75% ацетонитрила в воде с 0,1% ТФК) получили **Соединение I-283** (4 мг, выход 10%).

Соединение I-282: ^{1}H-ЯМР (400 МГц,CD_3OD) δ 8,74 (м, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,26-7,21 (м, 1H), 7,08-7,04 (м, 1H), 7,01-6,98 (м, 1H), 6,84 (м, 1H), 6,81-6,78 (м, 1H), 5,93 (с, 2H), 4,44 (дд, 1H), 4,04-3,98 (м, 1H), 3,65-3,60 (м, 1H), 2,19 (дт, 1H), 1,93-1,70 (м, 3H), 1,46-1,38 (м, 1H), 1,04 (д, 3H).

Соединение I-283: ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,77 (д, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,29-7,23 (м, 1H), 7,10-7,00 (м, 2H), 6,92 (д, 1H), 6,88-6,85 (м, 1H), 5,97 (с, 2H), 5,68 (ш с,

1H), 4,74 (ш с, 1H), 3,41 (ш с, 1H), 2,44-2,39 (м, 1H), 1,87-1,82 (м, 1H), 1,74-1,65 (м, 1H), 1,58-1,50 (м, 1H), 1,38-1,28 (дк, 1H), 1,00 (д, 3H).

Соединение I-237

Указанное соединение синтезировали по общему способу B, используя (*R*)-*N*,2-диметил-1-(1*H*-тетразол-5-ил)пропан-1-амин (2 эквивалента). В результате очистки неочищенной реакционной смеси обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-75% ацетонитрила в воде с 0,1% ТФК) получили **Соединение I-237** (4 мг, выход 23%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,80 (м, 1H), 8,31 (д, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,28-7,25 (м, 1H), 7,09-7,01 (м, 3H), 6,96 (м, 1H), 6,05 (д, 1H), 5,98 (д, 1H), 5,76 (ш с, 1H), 3,35 (д, 3H), 2,86-2,80 (м, 1H), 1,07 (д, 3H), 0,90 (д, 3H).

Соединение I-284

Указанное соединение синтезировали по общему способу B, используя (*R*)-2-метил-1-(1*H*-тетразол-5-ил)пропан-1-амин. В результате очистки неочищенной реакционной смеси хроматографией на силикагеле (0-10% метанола в дихлорметане) получили **Соединение I-284** (16 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,75 (м, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,27-7,21 (м, 2H), 7,06-7,03 (м, 1H), 7,01-6,98 (м, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,82-6,78 (м, 1H), 5,96 (д, 1H), 5,91 (д, 1H), 5,50 (д, 1H), 2,61-2,52 (м, 1H), 1,14 (д, 3H), 0,93 (д, 3H).

Соединение I-285

К раствору **Соединения I-147** (описанного ранее, 1 эквивалент) и пиридина (50 эквивалентов) в дихлорметане при 0 °C добавили циклопропанкарбонилхлорид (1, 2эквивалента) за 30 секунд. Раствор сразу нагрели до комнатной температуры и перемешивали еще 2,5 часа. Затем разбавили насыщенным водным раствором хлорида аммония и дихлорметаном, разделили слои и экстрагировали водный слой дихлорметаном. Органические слои высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель под вакуумом. В результате очистки хроматографией на силикагеле (0-5% метанола в дихлорметане) получили **Соединение I-285** (11 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,73 (м, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,27-7,22 (м, 1H), 7,09-7,04 (м, 1H), 7,00 (т, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,77 (т, 1H), 5,95 (с, 2H), 3,98-3,95 (м, 4H), 3,46-3,44 (м, 4H), 1,65-1,59 (м, 1H), 0,92-0,84 (м, 4H).

Соединение I-229

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-(пиперидин-3-

ил)уксусную кислоту, вместо триэтиламина использовали 6 эквивалентов основания Хюнига и нагревали содержимое до 120 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Растворитель удалили под потоком азота, а полученный неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-229** (8,1 мг, выход 32%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,84 (м, 1 H), 8,28 (м, 1 H), 7,73 (м, 1 H), 7,32 (м, 1 H), 7,12 (м, 2 H), 6,98 (м, 2 H), 6,04 (с, 2 H), 4,96 (м, 1 H), 4,67 (м, 1 H), 3,54 (м, 1 H), 3,27 (м, 1 H), 2,42 (м, 2 H), 2,25 (м, 1 H), 2,00 (м, 2 H), 1,79 (м, 1 H), 1,54 (м, 1 H).

Соединение I-230 и Соединение I-231

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали смесь 2-(пиперидин-4-ил)уксусной кислоты и метил-2-(пиперидин-4-ил)ацетата, вместо триэтиламина использовали 6 эквивалентов основания Хюнига и нагревали содержимое до 120 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Растворитель удалили под потоком азота, а полученный неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемых соединений, **Соединения I-230** (6,5 мг, выход 25%) в виде твердого вещества, и **Соединения I-231** (16,2 мг, выход 61%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР для **Соединения I-230** (500 МГц, метанол-d_4) δ м.д. 8,83 (м, 1 H), 8,26 (м, 1 H), 7,63 (м, 1 H), 7,30 (м, 1 H), 7,10 (м, 2 H), 6,97 (м, 2 H), 6,03 (с, 2 H), 4,98 (м, 2 H), 3,40 (м, 1 H), 2,35 (м, 2 H), 2,25 (м, 1 H), 2,04 (м, 2 H), 1,50 (м, 2 H).

^{1}H ЯМР для **Соединения I-231** (500 МГц, метанол-d_4) δ м.д. 8,84 (м, 1 H), 8,30 (м, 1 H), 7,66 (м, 1 H), 7,28-7,37 (м, 1 H), 7,05-7,17 (м, 2 H), 7,00 (д, 2 H), 6,04 (с, 2 H), 4,93-5,02 (м, 2 H), 3,70 (с, 3 H), 3,35-3,45 (м, 2H), 2,358 (д, 2 H), 2,22-2,34 (м, 1 H), 1,99-2,08 (м, 2 H), 1,50 (ш с, 2 H).

Соединение I-232

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-амино-4-метоксибутановую кислоту, вместо триэтиламина использовали 6 эквивалентов основания Хюнига и нагревали содержимое до 120 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Растворитель удалили под потоком азота, а полученный неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-232** (10 мг, выход 40%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,80 (м, 1 H), 8,32 (м, 1 H), 7,55 (с, 1 H), 7,29 (м, 1 H), 7,08 (м, 2 H), 6,96 (м, 2 H), 6,01 (с, 2 H), 5,11 (м, 1 H), 3,61 (м, 2 H), 3,35 (с, 3 H), 2,43 (м, 1 H), 2,21 (м, 1 H).

Соединение I-234

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-(пиперидин-4-ил)пропановую кислоту. Растворитель удалили под потоком азота, а полученный неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-234** (13 мг, выход 49%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,81 - 8,86 (м, 1 H), 8,25 - 8,31 (м, 1 H), 7,61 - 7,67 (м, 1 H), 7,29 - 7,36 (м, 1 H), 7,05 - 7,16 (м, 2 H), 6,95 - 7,02 (м, 2 H), 6,04 (с, 2 H), 4,93 - 5,02 (м, 2 H), 3,37 (с, 2 H), 2,36 - 2,45 (м, 2 H), 1,96 - 2,06 (м, 2 H), 1,76 - 1,88 (м, 1 H), 1,61 - 1,70 (м, 2 H), 1,35 - 1,48 (м, 2 H).

Соединение I-286

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-(аминометил)фенол (1,1 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 90 °C в течение 12 часов в виде раствора в диоксане/воде (10:1). Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 1-5% метанола в дихлорметане за 40 минут, с получением желаемого соединения, **Соединения I-286** (17,7 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,45 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,16- 7,24 (м, 3H), 6,99 - 7,04 (м, 1H), 6,94 – 6,99 (м, 1H), 6,85 - 6,90 (м, 1H), 6,79 – 6,83 (м, 2H), 6,58 (д, 1H), 5,97 (с, 2H), 5,67 (ш с, 1H), 5,28 – 5,30 (м, 1H), 4,72 (д, 2H).

Соединение I-287

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (4-(метилсульфонил)фенил)метанамин (1 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 90 °C в течение 12 часов в виде раствора в диоксане/воде (10:1). Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 1-5% метанола в дихлорметане за 40 минут, с получением желаемого соединения, **Соединения I-287** (23,3 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,47 (д, 1H), 8,22 (м, 1H), 7,90 – 7,96 (м, 2H), 7,64 - 7,68 (м, 2H), 7,20 - 7,25 (м, 2H), 6,98 – 7,08 (м, 2H), 6,88 - 6,93 (м, 1H), 6,57 (д, 1H), 5,98 (с, 2H), 5,52 – 5,63 (ш д, 1H), 4,93 – 4,97 (м, 2H), 3,06 (с, 3H).

Соединение I-288

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-(аминометил)фенол (1,1 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 90 °C в течение 12 часов в виде раствора в диоксане/воде (10:1). Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 1-5% метанола в дихлорметане за 40 минут, с получением желаемого соединения, **Соединения I-288** (4,5 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 9,52 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,21 – 7,27 (м, 3H), 7,02 - 7,11 (м, 3H), 6,89 – 6,95 (м, 2H), 6,64 (д, 1H), 6,03 (с, 2H), 5,80 – 5,85 (м, 1H), 4,75 (д, 2H).

Соединение I-289

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-(4-метилпиперидин-4-ил)уксусную кислоту (в виде соли HCl, 1,15 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 90 °C в течение 12 часов в виде раствора в диоксане/воде (3:1). В качестве экстракционного растворителя использовали смесь дихлорметана/изопропанола (5:1). Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 1-5% метанола в дихлорметане за 40 минут, с получением желаемого соединения, **Соединения I-289** (37,4 мг, выход 70%) в виде пенистого белого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,45 (с, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,16 - 7,22 (м, 1H), 7,00 – 7,06 (м, 1H), 6,94 – 6,98 (м, 1H), 6,82 - 6,88 (м, 1H), 6,59 (д, 1H), 5,97 (с, 2H), 3,83 - 3,96 (м, 2H), 3,59 (с, 2H), 2,42 – 2,49 (м, 2H), 1,76 - 1,86 (м, 4H), 1,15 (с, 3H).

Соединение I-290

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-циклогексилпиперидин-4-карбоновую кислоту (в виде соли ТФК, 1,2 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 90 °C в течение 12 часов в виде раствора в диоксане/воде (3:1). В качестве экстракционного растворителя использовали смесь дихлорметана/изопропанола (5:1). Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 1-5% метанола в дихлорметане за 40 минут, с получением желаемого соединения, **Соединения I-290** (44,6 мг, выход 76%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д,): 8,47 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,16 - 7,24 (м, 1H), 7,01 – 7,08 (м, 1H), 6,95 – 7,00 (м, 1H), 6,83 - 6,88 (м, 1H), 6,60 (д, 1H), 5,99 (с, 2H),

4,58 – 4,65 (м, 2H), 3,07 – 3,18 (м, 2H), 2,24 – 2,32 (м, 2H), 1,77 - 1,86 (м, 4H), 1,45 – 1,70 (м, 3H), 1,13 – 1,26 (м, 3H), 1,03 – 1,13 (м, 3H).

Соединение I-291

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали метил-2-фенилпиперидин-2-карбоксилат, вместо триэтиламина использовали 4 эквивалента бикарбоната натрия и нагревали содержимое до 110 °C в течение 48 часов. В качестве экстракционного растворителя использовали этилацетат. Первую очистку выполнили хроматографией на силикагеле, используя градиент от 1 до 5% метанола в дихлорметане за 40 минут, с получением продукта с чистотой 80%. Дополнительную очистку выполнили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент от 5 до 95% ацетонитрила в воде за 30 минут, с получением аналитически чистого желаемого соединения, **Соединения I-291** (2 мг, выход 3%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,41 (с, 1H), 8,35 (ш с, 1H), 7,24 - 7,27 (м, 2H), 7,09 – 7,18 (м, 3H), 7,02 – 7,09 (м, 1H), 6,90 – 7,00 (м, 2H), 6,79 – 6,87 (м, 1H), 6,67 – 6,74 (м, 1H), 6,44 – 6,51 (м, 1H), 5,86 (д, 1H), 5,74 (д, 1H), 3,72 – 3,85 (м, 1H), 3,36 – 3,51 (м, 1H), 2,47 – 2,56 (м, 1H), 1,70 – 1,99 (м, 5H).

Соединение I-292

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-амино-2-фенилбутановую кислоту (в виде соли HCl), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 95 °C в течение 12 часов. В качестве экстракционного растворителя использовали этилацетат. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент от 1 до 5% метанола в дихлорметане за 40 минут, с получением желаемого соединения, **Соединения I-292** (37,9 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д,): 8,47 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,29 - 7,36 (м, 6H), 7,15 – 7,23 (м, 1H), 6,99 – 7,04 (м, 1H), 6,92 - 6,97 (м, 1H), 6,86 – 6,91 (м, 1H), 6,60 (д, 1H), 6,01 (д, 1H), 5,94 (д, 1H), 5,21 – 5,28 (м, 1H), 3,85 - 3,94 (м, 1H), 3,62 – 3,80 (м, 2H), 2,51 – 2,61 (м, 1H), 2,11 – 2,19 (м, 1H).

Соединение I-293

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-метоксипиперидин-4-карбоновую кислоту (в виде соли ТФК) (2 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина

и нагревали содержимое до 105 °C в виде раствора в диоксане/воде (3:1) в течение 12 часов. В качестве экстракционного растворителя использовали этилацетат. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент от 1 до 5% метанола в дихлорметане за 40 минут, с получением желаемого соединения, **Соединения I-293** (52,7 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,47 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,16 - 7,25 (м, 1H), 7,01 – 7,09 (м, 1H), 6,95 - 7,01 (м, 1H), 6,84 - 6,89 (м, 1H), 6,60 (д, 1H), 5,98 (с, 2H), 4,33 – 4,41 (м, 2H), 3,53 - 3,62 (м, 2H), 3,41 (с, 3H), 2,05 - 2,20 (м, 4H).

Соединение I-294

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-(пиперидин-4-ил)пропановую кислоту (2 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 90 °C в течение 12 часов в виде раствора в диоксане/воде (3:1). В качестве экстракционного растворителя использовали смесь дихлорметана/изопропанола (5:1). Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент от 1 до 5% метанола в дихлорметане за 40 минут, с получением желаемого соединения, **Соединения I-294** (42,8 мг, выход 68%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,47 (с, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,17 - 7,23 (м, 1H), 7,00 – 7,07 (м, 1H), 6,94 – 7,02 (м, 1H), 6,81 - 6,89 (м, 1H), 6,60 (д, 1H), 5,98 (с, 2H), 4,70 – 4,84 (м, 2H), 3,01 – 3,06 (т, 2H), 2,39 – 2,44 (м, 1H), 1,93 – 2,01 (м, 1H), 1,82 – 1,93 (м, 2H), 1,37 – 1,54 (м, 2H), 1,24 (д, 3H).

Соединение I-295

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-фенилпиперидин-2-карбоновую кислоту (в виде соли ТФК) (2 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 110 °C в течение 64 часов. В качестве экстракционного растворителя использовали этилацетат. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент от 1 до 5% метанола в дихлорметане за 40 минут, с получением желаемого соединения, **Соединения I-295** (12,0 мг, выход 18%) в виде рацемической смеси с относительной цис-конфигурацией (грязновато-белое твердое вещество).

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ (м.д.): 8,76 (с, 1H), 8,21 (д, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,25 - 7,36 (м, 5H), 7,19 – 7,25 (м, 1H), 7,08 – 7,14 (м, 1H), 7,02 – 7,07 (м, 1H), 6,91 (д, 1H), 6,80 – 6,86 (м, 1H), 5,97 (с, 2H), 5,62 – 5,77 (м, 1H), 2,77 – 2,89 (м, 1H), 2,55 – 2,62 (м, 1H), 2,03 – 2,12 (м, 1H), 1,96 – 2,02 (м, 1H), 1,83 – 1,96 (м, 1H), 1,25 – 1,35 (м, 1H), 0,84 -0,98 (м, 1H).

Соединение I-296

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-(4-метоксифенил)пиперидин-4-карбоновую кислоту (в виде соли ТФК) (2 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 110 °C в течение 17 часов в виде раствора в диоксане/воде (3:1). В качестве экстракционного растворителя использовали этилацетат. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент от 1 до 5% метанола в дихлорметане за 40 минут, с получением желаемого соединения, **Соединения I-296** (41,1 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,43 (с, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,28 (с, 1H), 7,12 – 7,16 (м, 1H), 6,94 - 7,02 (м, 1H), 6,88 - 6,93 (м, 1H), 6,86 (д, 2H), 6,75- 6,80 (м, 1H), 6,56 (д, 1H), 5,94 (с, 2H), 4,44 – 4,52 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,36 - 3,41 (м, 2H), 2,63 - 2,72 (м, 2H), 1,96 – 2,08 (м, 2H).

Соединение I-298

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-аминопиперидин-4-карбоновую кислоту (в виде соли HCl) (2 экв.) и нагревали содержимое до 100 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/ДМФА/триэтиламине (1:1:1). После полного расходования исходного материала реакционную смесь охладили до 0 °C и добавили избыток 2 М раствора триметилсилилдиазометана, и перемешивали при 23 °C в течение 3 дней до полного превращения в аминоэфир. Содержимое разбавили 1 н. раствором NaOH и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент от 20 до 100% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-298** (22 мг, выход 63%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,08 (д, 1 H), 8,28 (д, 1 H), 7,54 (с, 1 H), 7,29 - 7,39 (м, 1 H), 7,18 - 7,27 (м, 2 H), 7,10 (т, 1 H), 6,83 (т, 1 H), 5,90 (с, 2 H), 4,02 - 4,09 (м, 2 H), 3,66 - 3,74 (м, 2 H), 3,63 - 3,65 (м, 3 H), 1,99 - 2,04 (м, 2 H), 1,91 - 1,98 (м, 2 H), 1,62 (д, 2 H).

Соединение I-299

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-аминопиперидин-4-карбоновую кислоту (в виде соли HCl) (5 экв.), использовали 8 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 90 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (5:1). После полного расходования исходного материала реакционную смесь охладили и отфильтровали. Полученное твердое вещество собрали и очистили обращенно-фазовой

ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-299** (2 мг, выход 7%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ м.д. 8,80 (д, 1 H), 8,31 (д, 1 H), 7,54 (с, 1 H), 7,23 - 7,35 (м, 1 H), 7,08 - 7,15 (м, 1 H), 7,05 (т, 1 H), 6,92 (д, 1 H), 6,81 - 6,90 (м, 1 H), 5,99 (с, 2 H), 4,45 (дт, 2 H), 3,96 - 4,13 (м, 2 H), 2,44 (дт, 2 H), 2,02 (ддд, 2 H).

Соединение I-300

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-гидроксипиперидин-4-карбоновую кислоту (в виде соли HCl) (5 экв.), использовали 8 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 90 °C в виде раствора в ТГФ/воде (5:1) в течение 18 часов. После полного расходования исходного материала реакционную смесь охладили и отфильтровали. Фильтрат собрали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-300** (22 мг, выход 81%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ м.д. 8,83 (д, 1 H), 8,22 - 8,35 (м, 1 H), 7,58 - 7,70 (м, 1 H), 7,25 - 7,37 (м, 1 H), 7,04 - 7,18 (м, 2 H), 6,90 - 7,02 (м, 2 H), 6,03 (с, 2 H), 4,76 (д, 2 H), 3,69 - 3,82 (м, 2 H), 2,16 - 2,33 (м, 2 H), 1,94 (д, 2 H).

Соединение I-301

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*S*)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоновую кислоту (5 экв.), использовали 8 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 90 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (5:1). После полного расходования исходного материала реакционную смесь концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-301** (20 мг, выход 67%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,80 (д, 1 H), 8,34 (д, 1 H), 7,35 - 7,42 (м, 1 H), 7,24 - 7,34 (м, 1 H), 7,10 (дд, 1 H), 7,01 - 7,07 (м, 1 H), 6,91 (тд, 2 H), 5,98 (с, 2 H), 5,44 - 5,69 (м, 2 H) 4,76 - 4,87 (м, 3 H).

Соединение I-302

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (S)-2-амино-3-этоксипропановую кислоту (4 экв.), использовали 6 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 100 °C в течение 18 часов в виде раствора в диоксане/воде (3:1). После выделения продукта неочищенный материал суспендировали в этилацетате и

разбавили гексанами до образования осадка. Осадок отфильтровали и собрали с получением желаемого соединения, **Соединения I-302** (9 мг, выход 24%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,08 (с, 1 H), 8,20 (д, 1 H), 7,47 (с, 1 H), 7,27 - 7,40 (м, 2 H), 7,17 - 7,26 (м, 2 H), 7,10 (т, 1 H), 6,84 (т, 1 H), 5,81 - 5,98 (м, 2 H), 4,59 (ш с, 1 H), 3,83 - 3,90 (м, 1 H), 3,75 - 3,83 (м, 1 H), 3,45 - 3,54 (м, 1 H), 3,37 - 3,44 (м, 1 H), 0,92 - 1,08 (м, 3 H).

Соединение I-303

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-амино-3-метоксипропановую кислоту (4 экв.), использовали 6 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 100 °C в течение 18 часов в виде раствора в диоксане/воде (3:1). После выделения продукта неочищенный материал суспендировали в этилацетате и разбавили гексанами до образования осадка. Осадок отфильтровали и собрали с получением желаемого соединения, **Соединения I-303** (8 мг, выход 22%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,09 (д, 1 H) 8,22 (д, 1 H), 7,47 (с, 1 H), 7,28 - 7,39 (м, 1 H), 7,17 - 7,27 (м, 2 H), 7,10 (т, 1 H), 6,85 (т, 1 H), 6,63 (ш с, 1 H), 5,81 - 5,94 (м, 2 H), 4,54 - 4,88 (м, 1 H), 3,72 - 3,87 (м, 2 H), 3,57 (с, 2 H), 3,25 (с, 3 H).

Соединение I-304

Указанное в заголовке соединение получили в соответствии со стадией 3 способа, описанного для **Соединения I-235**, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 1-((метиламино)метил)циклопропанкарбоновую кислоту (в виде соли ТФК) и нагревали содержимое до 100 °C в течение 6 часов. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле (градиент 1-4% метанола в дихлорметане) с получением желаемого соединения, **Соединения I-304** (67 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,77 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,16 (прибл. к, 1H), 7,03 (прибл. к, 1H), 6,92 (д, 1H), 6,68 (прибл. т, 1H), 5,98 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,37 (д, 3H), 1,28 (м, 2H), 1,07 (м, 2H).

Соединение I-305

Указанное в заголовке соединение получили в соответствии со стадией 3 способа, описанного для **Соединения I-235**, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (2*R*,3*S*)-3-метилпиперидин-2-карбоновую кислоту (в виде соли уксусной кислоты) и нагревали содержимое до 100 °C в течение 21 часа. Неочищенный материал

очистили хроматографией на силикагеле (градиент 2-4% метанола в дихлорметане) с получением желаемого соединения, **Соединения I-305** (24 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,77 (д, 1H), 8,21 (д, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,15 (прибл. к, 1H), 7,02 (прибл. к, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,66 (прибл. т, 1H), 5,98 (с, 2H), 5,04 (д, 1H), 4,37 (ш д, 1H), 3,70 (прибл. т, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,90 (ш д, 1H), 1,80-1,69 (м, 2H), 1,52 (прибл. к, 1H), 1,21 (д, 3H).

Соединение I-306

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-изопропилпиперидин-4-карбоновую кислоту и нагревали содержимое до 90 °C в течение 3 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Содержимое охладили до 23 °C и удалили органические растворители in vacuo. Твердое вещество обработали 1 н. раствором HCl, а полученный осадок отфильтровали и высушили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-306** (42 мг, выход 86%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,49 (д, 1 H), 8,35 (д, 1H), 7,64 (с, 1 H), 7,25–7,20 (м, 1 H), 7,05–7,01 (м, 3 H), 6,67 (д, 1 H), 5,98 (с, 2 H), 4,80 (д, 2 H), 3,79–3,72 (м, 1 H), 3,23 (т, 1 H), 2,35 (д, 2 H), 1,92–1,80 (м, 1 H), 1,62 (тд, 1 H), 1,41 (т, 1 H), 0,97 (д, 6 H).

Соединение I-307

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-(метиламино)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту и нагревали содержимое до 90 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-307** (74 мг, выход 53%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,53 (д, 1 H), 8,45 (д, 1 H), 7,49 (с, 1 H), 7,26–7,21 (м, 2 H), 7,09–7,01 (м, 2 H), 6,67 (д, 1 H), 5,93 (с, 2 H), 3,36 (д, 3 H), 2,68 (с, 6 H).

Соединение I-308

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-азабицикло[4.1.0]гептан-1-карбоновую кислоту (в виде соли HCl) и нагревали содержимое до 90 °C в течение 3 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в

дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-308** (32 мг, выход 17%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (д, 1 H), 8,21 (д, 1 H), 7,27 (с, 1 H), 7,23–7,18 (м, 1 H), 7,04 (т, 1 H), 6,98 (т, 1 H), 6,87 (т, 1 H), 6,59 (д, 1 H), 5,98 (с, 2 H), 4,62 (ш с, 1 H), 3,01 (ш с, 1 H), 2,20–2,11 (м, 1 H), 2,08–1,98 (м, 2 H), 1,83–1,72 (м, 2 H), 1,57–1,49 (м, 1 H), 1,04 (ш с, 1 H).

Соединение I-309

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (1*R*,3*S*)-3-(BoC-амино)циклопентан-1-карбоновую кислоту (в виде соли ТФК) и нагревали содержимое до 90 °C в течение 3 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением промежуточного соединения. Указанное промежуточное соединение сразу растворили в ТГФ и охладили до 0 °C. Содержимое обработали гидридом натрия (60% в минеральном масле, 2 экв.), затем метилйодидом (10 экв.). Реакционную смесь оставили нагреваться до 23 °C на 3 дня. Содержимое вылили в воду и экстрагировали этилацетатом (3x). Органические части объединили и промыли насыщенным солевым раствором. Смесь высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-15% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-309** (0,9 мг, выход 1%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,45 (с, 1 H), 8,13 (д, 1 H), 7,32 (с, 1 H), 7,23–7,15 (м, 1 H), 7,03 (т, 1H), 6,97 (т, 1 H), 6,86 (т, 1 H), 6,60 (с, 1 H), 5,97 (с, 2 H), 4,75 (д, 1 H), 3,74 (с, 3 H), 3,08–2,94 (м, 1 H), 2,42–2,30 (м, 1 H), 2,17–1,84 (м, 5 H).

Соединение I-310

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (2*S*,3*S*)-2-метилпиперидин-3-карбоновую кислоту и нагревали содержимое до 90 °C в виде раствора в ТГФ/воде (10:1) в течение 3 дней. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-50% (ацетонитрил:метанол = 9:1 с 0,1% ТФК) в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-310** (4,9 мг, выход 2%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (д, 1 H), 8,22 (д, 1 H), 7,31 (с, 1 H), 7,24–7,18 (м, 1 H), 7,13–7,01 (м, 1 H), 6,98 (т, 1 H), 6,87 (т, 1 H), 6,59 (д, 1 H), 5,97 (с, 2 H), 5,38 (ш с, 1 H),

4,42 (д, 1 Н), 3,22 (т, 1 Н), 2,99–2,87 (м, 1 Н), 2,05–1,96 (м, 2 Н), 1,93–1,84 (м, 2 Н), 1,32 (д, 3 Н).

Соединение I-311

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (2*R*,3*R*)-2-метилпиперидин-3-карбоновую кислоту и нагревали содержимое до 90 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-311** (17,2 мг, выход 12%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,51 (ш с, 1 Н), 9,09 (д, 1 Н), 8,31 (д, 1 Н), 7,50 (с, 1 Н), 7,36–7,29 (м, 1 Н), 7,25–7,18 (м, 2 Н), 7,10 (т, 1 Н), 6,84 (т, 1 Н), 5,89 (с, 2 Н), 5,09 (ш с, 1 Н), 4,37 (ш с, 1 Н), 3,10 (т, 1 Н), 2,74 (ш с, 1 Н), 1,84–1,72 (м, 3 Н), 1,50 (ш с, 1 Н), 1,19 (д, 3 Н).

Соединение I-312

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-карбоновую кислоту (в виде соли HCl), содержимое нагревали до 100 °C в течение 18 часов, и при выделении продукта водный слой обрабатывали хлоридом натрия. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-312** (44 мг, выход 70%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,65 (ш с, 1 Н), 9,08 (д, 1 Н), 8,26 (д, 1 Н), 7,53 (с, 1 Н), 7,35–7,30 (м, 1 Н), 7,26 (д, 1 Н), 7,25–7,20 (м, 1 Н), 7,10 (тд, 1 Н), 6,83–6,79 (м, 1 Н), 5,91 (с, 2 Н), 4,09–3,98 (м, 3 Н), 3,81 (ш с, 1 Н), 2,22–2,17 (м, 1 Н), 1,51 (дд, 1 Н), 0,97 (т, 1 Н).

Соединение I-313

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*S*)-3-аминопропан-1,2-диол, содержимое нагревали до 100 °C в течение 20 часов и при выделении продукта водный слой обрабатывали хлоридом натрия. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-313** (39 мг, выход 85%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,74 (д, 1 H), 8,07 (д, 1 H), 7,42 (с, 1 H), 7,29–7,22 (м, 1 H), 7,11–7,05 (м, 1 H), 7,02 (тд, 1 H), 6,88 (д, 1 H), 6,81 (тд, 1 H), 5,95 (с, 2 H), 3,88 (квинтет, 1 H), 3,81–3,74 (м, 1 H), 3,69–3,62 (м, 1 H), 3,59 (с, 1 H), 3,58 (с, 1 H).

Соединение I-314

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали *цис*-4-метилпирролидин-3-карбоновую кислоту, содержимое нагревали до 100 °C в течение 20 часов и при выделении продукта водный слой обрабатывали хлоридом натрия. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-314** (50 мг, выход 72%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,74 (д, 1 H), 8,09 (д, 1 H), 7,41 (с, 1 H), 7,29–7,23 (м, 1 H), 7,11–7,06 (м, 1 H), 7,02 (т, 1 H), 6,91 (д, 1 H), 6,81 (т, 1 H), 5,95 (с, 2 H), 4,22–4,13 (м, 2 H), 3,98–3,92 (м, 1 H), 3,41 (т, 1 H), 2,84–2,77 (м, 1 H), 2,58 (д, 1 H), 1,24 (д, 3 H).

Соединение I-315

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали серинол, содержимое нагревали до 100 °C в течение 20 часов и при выделении продукта водный слой обрабатывали хлоридом натрия. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-315** (49 мг, выход 84%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,75 (т, 1 H), 8,08 (дд, 1 H), 7,46 (д, 1 H), 7,30–7,23 (м, 1 H), 7,09 (дд, 1 H), 7,03 (т, 1 H), 6,91–6,88 (м, 1 H), 6,80 (т, 1 H), 5,96 (с, 2 H), 4,54 (квинтет, 1 H), 3,75–3,82 (м, 4 H).

Соединение I-316

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*R*)-3-аминопропан-1,2-диол (2 экв.), содержимое нагревали до 100 °C в течение 20 часов и при выделении продукта водный слой обрабатывали хлоридом натрия. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-316** (36 мг, выход 78%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,73 (д, 1 H), 8,06 (д, 1 H), 7,41 (с, 1 H), 7,27–7,22 (м, 1 H), 7,10–7,04 (м, 1 H), 7,01 (т, 1 H), 6,86 (д, 1 H), 6,83–6,78 (м, 1 H), 5,94 (с, 2 H), 3,88 (квинтет, 1 H), 3,80–3,74 (м, 1 H), 3,68–3,62 (м, 1 H), 3,58 (д, 2 H).

Соединение I-317

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-(аминометил)-2,6-дифторфенол, содержимое нагревали до 100 °C в течение 20 часов и при выделении продукта водный слой обрабатывали хлоридом натрия. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-30% (ацетонитрил:метанол=7:1) в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-317** (38 мг, выход 30%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,77–8,74 (м, 1 H), 8,08 (д, 1 H), 7,37 (с, 1 H), 7,26 (дд, 1 H), 7,11–7,06 (м, 1 H), 7,06–7,01 (м, 3 H), 6,88 (д, 1 H), 6,84 (т, 1 H), 5,96 (с, 2 H), 4,69 (с, 2 H).

Соединение I-318

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали *цис*-пиперидин-2,4-диилдиметанол и нагревали содержимое до 100 °C в течение 20 часов. Реакционную смесь вылили в 1:1 смесь дихлорметана и воды для выделения продукта, и водный слой обработали хлоридом натрия, затем экстрагировали дихлорметаном. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-70% (ацетонитрил:метанол=7:1) в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-318** (39 мг, выход 25%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,75 (д, 1 H), 8,12 (д, 1 H), 7,40 (с, 1 H), 7,29–7,23 (м, 1 H), 7,11–7,05 (м, 1 H), 7,04–6,99 (м, 1 H), 6,90 (д, 1 H), 6,82 (тд, 1 H), 5,99–5,91 (м, 2 H), 4,52–4,45 (м, 1 H), 4,35–4,26 (м, 1 H), 3,86–3,76 (м, 2 H), 3,58–3,42 (м, 3 H), 2,09–1,99 (м, 2 H), 1,85–1,75 (м, 1 H), 1,65–1,55 (м, 1 H), 1,45–1,36 (м, 1 H).

Соединение I-319

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-фенилпиперидин-2-карбоновую кислоту (в виде соли AcOH), содержимое нагревали до 100 °C в течение 20 часов и при выделении продукта водный слой обрабатывали хлоридом натрия. Часть неочищенного материала очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 5-75% ацетонитрила в воде, с получением желаемого соединения, **Соединения I-319** (30 мг, выход 9%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (д, 1 H), 8,27 (д, 1 H), 7,34–7,28 (м, 4 H), 7,26–7,22 (м, 1 H), 7,20 (с, 1 H), 7,15 (ддд, 1 H), 6,99–6,88 (м, 3 H), 6,45 (д, 1 H), 5,91–5,82 (м, 2 H), 5,18 (д, 1 H), 4,31 (д, 1 H), 3,59 (тд, 1 H), 3,26–3,17 (м, 1 H), 2,49 (кд, 1 H), 2,06–1,99 (м, 1 H), 1,98–1,81 (м, 2 H).

Соединение I-320

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*S*)-3-(метиламино)пропан-1,2-диол и нагревали содержимое до 100 °C в течение 20 часов. Реакционную смесь вылили в 1:1 смесь дихлорметана и воды для выделения продукта, а водный слой обработали хлоридом натрия, затем экстрагировали дихлорметаном. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-320** (81 мг, выход 84%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,75 (д, 1 H), 8,10 (д, 1 H), 7,42 (с, 1 H), 7,29–7,23 (м, 1 H), 7,11–7,06 (м, 1 H), 7,02 (т, 1 H), 6,88 (д, 1 H), 6,85–6,80 (м, 1 H), 5,95 (с, 2 H), 4,03–3,94 (м, 2 H), 3,73–3,66 (м, 1 H), 3,58 (д, 2 H), 3,42 (д, 3 H).

Соединение I-321

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*R*)-3-(метиламино)пропан-1,2-диол и нагревали содержимое до 100 °C в течение 2 дней. Реакционную смесь вылили в 1:1 смесь дихлорметана и воды для выделения продукта, и водный слой обработали хлоридом натрия, затем экстрагировали дихлорметаном. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-321** (88 мг, выход 77%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,74 (д, 1 H), 8,09 (д, 1 H), 7,41 (с, 1 H), 7,28–7,22 (м, 1 H), 7,10–7,05 (м, 1 H), 7,04–6,99 (м, 1 H), 6,87 (д, 1 H), 6,82 (тд, 1 H), 5,94 (с, 2 H), 4,02–3,93 (м, 2 H), 3,72–3,66 (м, 1 H), 3,58 (д, 2 H), 3,41 (д, 3 H).

Соединение I-322

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*S*)-3-((циклопропилметил)амино)пропан-1,2-диол и нагревали содержимое до 100 °C в течение 20 часов. Реакционную смесь вылили в 1:1 смесь дихлорметана и воды для выделения продукта, и водный слой обработали хлоридом натрия, затем экстрагировали дихлорметаном. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле,

используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-322** (39 мг, выход 62%) в виде белого пенистого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,45 (д, 1 H), 8,12 (д, 1 H), 7,29 (с, 1 H), 7,24–7,19 (м, 1 H), 7,05–6,97 (м, 3 H), 6,57 (д, 1 H), 5,99–5,94 (м, 1 H), 5,91–5,86 (м, 1 H), 4,14 (дд, 1 H), 4,02 (ш с, 1 H), 3,93 (ш с, 1 H), 3,86 (ш с, 1 H), 3,68–3,57 (м, 4 H), 3,43 (ддд, 1 H), 1,15–1,06 (м, 1 H), 0,65–0,53 (м, 2 H), 0,38–0,32 (м, 1 H), 0,32–0,26 (м, 1 H).

Соединение I-323

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*S*)-3-(изопропиламино)пропан-1,2-диол и нагревали содержимое до 100 °C в течение 20 часов. Реакционную смесь вылили в 1:1 смесь дихлорметана и воды для выделения продукта, и водный слой обработали хлоридом натрия, затем экстрагировали дихлорметаном. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-50% (ацетонитрил : метанол = 7:1) в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-323** (12 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,45 (д, 1 H), 8,13 (д, 1 H), 7,30 (с, 1 H), 7,25–7,19 (м, 1 H), 7,06–6,98 (м, 3 H), 6,58 (д, 1 H), 6,00–5,94 (д, 1 H), 5,91–5,85 (д, 1 H), 4,95 (ш с, 1 H), 4,67–4,58 (м, 1 H), 3,82–3,74 (м, 2 H), 3,70–3,60 (м, 2 H), 3,59–3,49 (м, 2 H), 1,32 (д, 3 H), 1,29 (д, 3 H).

Соединение I-324

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-(аминометил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропин-2-ол, содержимое нагревали до 100 °C в течение 20 часов и водный слой обработали хлоридом натрия, затем экстрагировали дихлорметаном при выделении продукта. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% этилацетата в гексане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-324** (5 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,48 (д, 1 H), 8,36 (с, 1 H), 8,26 (д, 1 H), 7,25–7,20 (м, 2 H), 7,14 (т, 1 H), 7,05–6,99 (м, 2 H), 6,59 (д, 1 H), 5,94 (с, 2 H), 5,59 (ш с, 1 H), 4,12 (д, 2 H).

Соединение I-325

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 1-амино-2-метилпропан-2-ол и нагревали содержимое до 100 °C в течение 20 часов. Реакционную смесь вылили в 1:1 смесь дихлорметана и воды для выделения продукта, и водный слой обработали хлоридом натрия, затем экстрагировали дихлорметаном. Неочищенный

материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-325** (43 мг, выход 93%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,43 (д, 1 H), 8,14 (д, 1 H), 7,27 (с, 1 H), 7,21–7,15 (м, 1 H), 7,04–6,98 (м, 1 H), 6,95 (т, 1 H), 6,84 (т, 1 H), 6,59 (д, 1 H), 5,95 (с, 2 H), 5,62 (ш с, 1 H), 3,70 (с, 1 H), 3,63 (д, 2 H), 1,31 (с, 6 H).

Соединение I-326

Смесь (*S*)-трифтормолочной кислоты (1,5 экв.) и 1,1'-карбодиимидазола (1,5 экв.) в ТГФ нагревали до 70 °C в течение 2 часов. К реакционной смеси добавили 2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-

пиримидин-4-амин (промежуточное соединение, описанное в WO2012/3405 A1) (1 экв.) и перемешивали содержимое при 70 °C в течение 3 дней. Содержимое охладили до 23 °C, разбавили этилацетатом и промыли 1 н. раствором HCl. Органический слой промыли насыщенным солевым раствором, высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-326** (3 мг, выход 4%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,61 (ш с, 1 H), 8,76 (д, 1 H), 8,49 (д, 1 H), 8,16 (д, 1 H), 7,47 (с, 1 H), 7,25–7,21 (м, 1 H), 7,11–7,03 (м, 1 H), 7,00 (т, 1 H), 6,83 (т, 1 H), 6,63 (д, 1 H), 6,36 (ш с, 1 H), 6,06–5,95 (м, 2 H), 4,69 (д, 1 H).

Соединение I-329 и Соединение I-330

Соединение I-161 выделили хиральным разделением на полупрепаративной колонке Chiracel-ODH 20 мм x 250 мм, используя градиент 10-90% изопропанола в гексанах. Собрали первый элюированный пик и концентрировали in vacuo с получением **Соединения I-329** в виде белого твердого вещества. Собрали второй элюированный пик и концентрировали in vacuo с получением **Соединения-330** в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР для **Соединения I-329** (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (д, 1 H), 8,16 (д, 1 H), 7,21 (с, 1 H), 7,20–7,15 (м, 1 H), 7,04–6,99 (м, 1 H), 6,97–6,93 (м, 1 H), 6,89–6,84 (м, 1 H), 6,48 (д, 1 H), 6,06–6,00 (м, 1 H), 5,93–5,88 (м, 1 H), 4,76 (д, 1 H), 4,15 (д, 1 H), 3,54–3,43 (м, 1 H), 2,09–1,98 (м, 1 H), 1,91–1,82 (м, 1 H), 1,81–1,64 (м, 3 H), 1,17 (д, 3 H).

^{1}H-ЯМР для **Соединения I-330** (500 МГц, CD_3OD) δ 8,78–8,74 (д, 1 H), 8,21 (д, 1 H), 7,45 (с, 1 H), 7,30–7,23 (м, 1 H), 7,11–7,06 (м, 1 H), 7,03 (т, 1 H), 6,86 (д, 1 H), 6,83 (т, 1 H), 5,95 (с, 2 H), 5,04 (д, 1 H), 4,37 (д, 1 H), 3,69 (тд, 1 H), 2,16–2,07 (м, 1 H), 1,93–1,86 (м, 1 H), 1,82–1,70 (м, 2 H), 1,52 (кд, 1 H), 1,21 (д, 3 H).

Соединение I-331 и Соединение I-332

Смесь Соединения I-329 и 1,1'-карбодиимидазола (1 экв.) в ДХМ нагревали до 45 °C до полного расходования исходного материала по ЖХ/МС. К реакционной смеси добавили циклопропансульфонамид (4 экв.) и DBU (2 экв.) и перемешивали содержимое при 45 °C еще 30 минут. Содержимое охладили до 23 °C, погасили 1 н. раствором HCl и разделили слои. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (x2), а органические части объединили и промыли насыщенным солевым раствором. Смесь высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-20% (ацетонитрил:метанол=7:1) в дихлорметане, с получением **Соединения I-331** (40 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества, и **Соединения I-332** (3 мг, выход 1%) в виде белого твердого вещества.

1H-ЯМР для **Соединения I-331** (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,09 (с, 1 H), 9,14 (д, 1 H), 8,38 (д, 1 H), 7,25–7,18 (м, 1 H), 7,37–7,29 (м, 1 H), 7,55 (с, 1 H), 7,12–7,06 (м, 2 H), 6,87–6,80 (м, 1 H), 5,94–5,84 (м, 2 H), 4,73 (д, 1 H), 4,23 (ш с, 1 H), 3,66–3,54 (м, 1 H), 2,94–2,85 (м, 1 H), 2,38 (д, 1 H), 1,89–1,81 (м, 1 H), 1,68–1,51 (м, 3 H), 1,15 (д, 3 H), 0,97–0,92 (м, 2 H), 0,89–0,84 (м, 2 H).

^{1}H-ЯМР для **Соединения I-332** (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,97 (с, 1 H), 9,14 (д, 1 H), 8,41 (д, 1 H), 7,65 (с, 1 H), 7,37–7,28 (м, 1 H), 7,26–7,17 (м, 1 H), 7,14–7,05 (м, 2 H), 6,88–6,79 (м, 1 H), 5,97–5,86 (м, 2 H), 4,70 (д, 1 H), 4,13 (д, 1 H), 3,83–3,72 (м, 1 H), 2,97–2,87 (м, 1 H), 2,10 (д, 1 H), 1,85 (д, 1 H), 1,74–1,60 (м, 2 H), 1,53–1,39 (м, 1 H), 1,16 (д, 3 H), 1,05–0,93 (м, 3 H), 0,87–0,78 (м, 1 H).

Соединение I-333

Смесь 3-(3-(4-хлорпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазола (синтез которого описан в способе для **Соединения I-24**) (1 экв.), (2*R*,3*S*)-3-метилпиперидин-2-карбоновой кислоты (в виде соли (1*S*)-(+)-камфорсульфоновой кислоты, 1 экв.) нагревали до 110 °C в течение 48 часов в виде раствора в диоксане/воде (2:1). Содержимое охладили до 23 °C и разделили между 1:1 смесью дихлорметана и 1 н. раствора HCl. Слои разделили и экстрагировали водный слой дихлорметаном (x2), а органические части объединили и промыли насыщенным солевым раствором. Смесь высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-20% (ацетонитрил:метанол = 7:1) в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-333** (10 мг, выход 4%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,64 (ш с, 1 H), 9,10 (д, 1 H), 8,30 (д, 1 H), 7,55 (ш с, 1 H), 7,38–7,29 (м, 1 H), 7,27–7,16 (м, 2 H), 7,15–7,06 (м, 1 H), 6,83 (д, 2 H), 5,90 (с, 2 H), 3,21 (с, 1 H), 1,94 (ш с, 1 H), 1,89–1,80 (м, 1 H), 1,69–1,35 (м, 5 H), 1,13 (д, 3 H).

Соединение I-334

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол и нагревали содержимое до 110 °C в течение 20 часов. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-20% (ацетонитрил:метанол=7:1) в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-334** (185 мг, выход 72%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,10 (д, 1 H), 8,24 (д, 1 H), 7,46 (с, 1 H), 7,36–7,29 (м, 1 H), 7,25–7,18 (м, 2 H), 7,10 (тд, 1 H), 6,91–6,84 (м, 1 H), 6,36 (с, 1 H), 5,86 (с, 2 H), 4,95 (ш с, 3 H), 3,76–3,72 (м, 6 H).

Соединение I-335

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*S*)-2-амино-3-гидроксипропанамид и нагревали содержимое до 110 °C в течение 20 часов. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-20% (ацетонитрил:метанол=7:1) в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-335** (170 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,14 (д, 1 H), 8,56 (ш с, 1 H), 8,41 (д, 1 H), 7,70 (с, 2 H), 7,37–7,31 (м, 1 H), 7,29–7,19 (м, 3 H), 7,14–7,08 (м, 1 H), 6,86 (т, 1 H), 5,94 (с, 2 H), 4,87–4,80 (м, 1 H), 3,89–3,78 (м, 2 H), 3,06 (кд, 1 H).

Соединение I-336

Раствор **Соединения I-112** (1 экв.) в ДМФА последовательно обработали основанием Хюнига (3 экв.) и HATU (1 экв.). После перемешивания в течение 5 минут добавили серинол (1,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 23 °C в течение 20 часов. Смесь разделили между 1:1 смесью дихлорметана 1 н. раствором HCl. Слои разделили и экстрагировали водный слой дихлорметаном (x2). Объединенные органические части промыли насыщенным солевым раствором. Смесь высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-20% (ацетонитрил:метанол=7:1) в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-336** (22 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,14 (д, 1 H), 8,96 (ш с, 1 H), 8,45 (д, 1 H), 8,17 (д, 1 H), 7,85 (с, 1 H), 7,38–7,29 (м, 1 H), 7,28–7,18 (м, 2 H), 7,14–7,07 (м, 1 H), 6,86 (т, 1 H), 5,96 (с, 2 H), 4,94–4,86 (м, 1 H), 3,86–3,78 (м, 2 H), 3,74–3,65 (м, 1 H), 3,64–3,53 (м, 1 H), 3,53–3,46 (м, 1 H), 3,45–3,40 (м, 2 H), 3,40–3,34 (м, 2 H), 3,16–3,04 (м, 1 H).

Соединение I-337

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ол (5 экв.) и нагревали содержимое до 110 °C в течение 20 часов. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя 0-20% градиент (ацетонитрил:метанол=7:1) в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-337** (70 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,76 (д, 1 H), 8,10 (д, 1 H), 7,38 (с, 1 H), 7,30–7,23 (м, 1 H), 7,08 (дд, 1 H), 7,05–7,00 (м, 1 H), 6,88–6,82 (м, 2 H), 5,95 (с, 2 H), 4,40–4,30 (м, 1 H), 3,99 (дд, 1 H), 3,70 (дд, 1 H).

Соединение I-339

Указанное в заголовке соединение получили в 2 стадии:

Стадия 1: Синтез метил-2-(5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-карбоксилата

Указанное промежуточное соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-карбоксилат (в виде соли HCl).

После выделения продукта получили желаемый метиловый эфир, метил-2-(5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-карбоксилат (**Соединение I-338**, 55 мг, выход 97%) в виде оранжевого маслянистого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2: Синтез Соединения I-339

Раствор метил-2-(5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-карбоксилата и гидрата гидроксида лития (1,5 экв.) в тетрагидрофуране, воде и метаноле (отношение 3:1:1) перемешивали при 23 °C в течение 21 часа. Добавили дополнительное количество основания (1,5 экв.) и перемешивали раствор в течение 24 часов. Раствор вылили в воду, 1 н. раствор гидроксида натрия и дихлорметан (отношение 10:1:10). Слои разделили, а водный слой подкислили до pH 1. Водный слой экстрагировали дихлорметаном, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-339** (9 мг, выход 17% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,14 (с, 1 H), 9,12 (д, 1 H), 8,32 (д, 1 H), 7,79-7,77 (м, 1 H), 7,48 (с, 1 H), 7,43-7,41 (д, 1 H), 7,34-7,30 (м, 2 H), 7,24-7,20 (м, 2 H), 7,11 (дт, 1 H), 6,85 (дт, 1 H), 5,89 (с, 2 H), 5,34 (д, 2 H), 4,07 (т, 2 H), 3,04 (т, 2 H).

Соединение I-341

Указанное в заголовке соединение получили в 3 стадии:

Стадия 1: Синтез *цис*-1-(5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-2-карбоксамида (Соединение I-340)

К раствору **Соединения I-161** и триэтиламина (1 экв.) при 0 °C в тетрагидрофуране по каплям добавили этилхлорформиат (1,05 экв.) за 5 минут. Реакционную смесь поддерживали при 0 °C в течение 45 минут, а затем добавили гидроксид аммония (7 экв.). Раствор сразу нагрели до 23 °C и перемешивали еще 15 часов. Реакционную смесь разбавили этилацетатом и насыщенным водным раствором хлорида аммония. Слои разделили, а водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические слои высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. В результате очистки хроматографией на силикагеле (градиент 20-100% гексанов в этилацетате) получили *цис*-1-(5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-2-карбоксамид (**Соединение I-340**, 270 мг, выход 54%) в виде желтого пенистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,46 (д, 1 H), 8,17 (д, 1 H), 7,23 (с, 1 H), 7,22–7,17 (м, 1 H), 7,12–6,91 (м, 3 H), 6,59 (д, 1 H), 6,06–5,76 (м, 2 H), 5,34 (ш с, 1 H), 4,76 (д, 1 H), 4,18 (д, 1 H), 3,32 (ддд, 1 H), 2,64–2,50 (м, 1 H), 2,08–1,79 (м, 2 H), 1,65–1,50 (м, 1 H), 1,49–1,37 (м, 1 H), 1,15 (д, 1 H), 1,05 (д, 3 H).

Стадия 2: Синтез *цис*-1-(5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-

3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-2-карбонитрила

К охлажденному до 0 °C раствору *цис*-1-(5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-2-карбоксамида в пиридине по каплям добавили трифторуксусный ангидрид (2 экв.) за 5 минут. После перемешивания в течение 45 минут при 0 °C раствор нагрели до комнатной температуры, а затем сразу вылили в дихлорметан и насыщенный водный раствор хлорида аммония. Слои разделили и экстрагировали водный слой дихлорметаном. Органические слои высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. В результате очистки хроматографией на силикагеле (градиент 10-75% гексанов в этилацетате) получили *цис*-1-(5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-2-карбонитрил (215 мг, выход 83%) в виде белого пенистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,44 (д, 1 H), 8,31 (д, 1 H), 7,30 (с, 1 H), 7,22–7,11 (м, 1 H), 7,06–6,91 (м, 2 H), 6,82 (т, 1 H), 6,59 (д, 1 H), 5,95 (с, 2 H), 5,40 (с, 1 H), 4,35 (д, 1 H), 3,32 (тд, 1 H), 2,48–2,35 (м, 1 H), 2,20–1,84 (м, 2 H), 1,61–1,76 (м, 2 H), 1,17 (д, 3 H).

Стадия 3: Синтез соединения I-341

Суспензию *цис*-1-(5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-2-карбонитрила, гидрохлорида аммиака (5 экв.) и азида натрия (5 экв.) в *N,N*-диметилформамиде нагревали до 90 °C в течение 60 часов. Раствор разбавили этилацетатом и 1 н. водным раствором хлористоводородной кислоты. Слои разделили, а водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. Неочищенное твердое вещество суспендировали в дихлорметане и отфильтровали с получением продукта с примесью побочного продукта. Фильтрат концентрировали in vacuo, а полученное твердое вещество суспендировали в диэтиловом эфире и отфильтровали с получением желаемого соединения, **Соединения I-341** (135 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,51 (д, 1 H), 8,15 (д, 1 H), 7,29 (с, 1 H), 7,25-7,20 (м, 2 H), 7,04-6,99 (м, 2 H), 6,63 (д, 1 H), 6,09 (д, 1 H), 6,00 (д, 1 H), 5,18 (д, 1 H), 3,98 (дд, 1 H), 3,31 (дт, 1 H), 2,81-2,75 (м, 1 H), 2,54-2,46 (м, 1 H), 2,13-2,02 (м, 1 H), 1,80-1,75 (м, 1 H), 1,60-1,51 (м, 1 H), 1,11 (д, 3 H).

Соединение I-342

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 1-((метиламино)метил)циклобутанкарбоновую кислоту (в виде соли ТФК). После выделения продукта получили желаемое соединение, **Соединение I-342** (64 мг, количественный выход) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,81 (д, 1 H), 8,29 (д, 1 H), 7,56 (м, 1 H), 7,32-7,26 (м, 1 H), 7,11-7,02 (м, 2 H), 6,96-6,92 (м, 2 H), 5,98 (с, 2 H), 4,37 (с, 2 H), 3,48 (д, 3 H), 2,51-2,44 (м, 2 H), 2,25-2,16 (м, 2 H), 2,09-1,93 (м, 2 H).

Соединение I-343

Суспензию 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ола (промежуточное соединение, описанное ранее в WO2013/101830 A1) в фосфорилхлориде (20 экв.) нагревали до 60 °C в течение 2 часов. Фосфорилхлорид удалили под потоком азота, а полученный остаток растворили в диоксане и воде (отношение 2:1). После добавления 1-((метиламино)метил)циклопропанкарбоновой кислоты гидрохлорида (3 экв.) и триэтиламина (10 экв.) раствор нагревали до 90 °C в течение 4 часов. Раствор

разбавили дихлорметаном и 1 н. раствором хлористоводородной кислоты. Слои разделили и экстрагировали водный слой дихлорметаном. Органические слои высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. В результате очистки хроматографией на силикагеле (градиент 0-5% метанола в дихлорметане) получили желаемое соединение, **Соединение I-343** (17 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,34 (с, 1 H), 8,23 (д, 1 H), 7,98 (д, 1 H), 7,92 (д, 1 H), 7,35 (с, 1 H), 7,34-7,29 (м, 1 H), 7,23-7,18 (м, 1 H), 7,10 (дт, 1 H), 6,93 (дт, 1 H), 6,02 (с, 2 H), 4,00 (с, 2 H), 3,24 (д, 3 H), 1,15-1,12 (м, 2 H), 1,03-1,01 (м, 2 H).

Соединение I-344

К раствору **Соединения I-248** в дихлорметане добавили карбонилдиимидазол (1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при 40 °C в течение 45 минут. Раствор охладили до 23 °C и добавили 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (2 экв.), затем циклопропансульфонамид (3 экв.). После перемешивания в течение 16 часов раствор вылили в дихлорметан и 1 н. раствор хлористоводородной кислоты. Слои разделили и экстрагировали водный слой дихлорметаном. Органические слои высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. После первоначальной очистки хроматографией на силикагеле (метанол в дихлорметане) получили продукт с примесями. Остаток с примесями растворили в диэтиловом эфире и добавили гексаны с получением мутного раствора. После перемешивания в течение 20 минут твердое вещество отфильтровали с получением желаемого соединения, **Соединения I-344** (29 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,44 (д, 1 H), 8,09 (д, 1 H), 7,23-7,17 (м, 2 H), 7,03-6,97 (м, 3 H), 6,51 (д, 1 H), 5,95 (с, 2 H), 3,96 (дд, 1 H), 3,69-3,63 (м, 1 H), 3,32 (д, 3 H), 2,90-2,81 (м, 2 H), 2,03-1,96 (м, 1 H), 1,18-1,14 (м, 2 H), 1,03 (дд, 6 H), 0,92-0,90 (м, 2 H).

Соединение I-345

Суспензию 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(тиазол-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ола (промежуточное соединение, описанное ранее в WO2013/101830 A1) в фосфорилхлориде (50 экв.) нагревали до 60 °C в течение 2 часов. Фосфорилхлорид удалили под потоком азота, а полученный остаток растворили в диоксане и воде (2:1) и обработали гидрохлоридом 1-((метиламино)метил)циклопропанкарбоновой кислоты (3 экв.), затем триэтиламином (10 экв.). полученный раствор нагревали до 90 °C в течение 7,5 дней. Реакционную смесь вылили в дихлорметан и 1 н. раствор хлористоводородной кислоты. Слои разделили и экстрагировали водный слой дихлорметаном. Органические слои высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. В

результате очистки хроматографией на силикагеле (градиент 0-10% метанола в дихлорметане) получили **Соединение I-345** (2,8 мг, выход 11%) в виде белой пленки.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,03 (д, 1 H), 8,07 (д, 1 H), 7,89 (д, 1 H), 7,24-7,19 (м, 2 H), 7,04-6,96 (м, 2 H), 6,81 (т, 1 H), 5,94 (с, 2 H), 4,13 (с, 2 H), 3,34 (д, 3 H), 1,28-1,25 (м, 2 H), 1,08-1,05 (м, 2 H).

Соединение I-346

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин (в виде соли HCl). После выделения продукта неочищенное твердое вещество суспендировали в диэтиловом эфире и отфильтровали с получением желаемого соединения, **Соединения I-346** (57 мг, выход 84%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,84 (д, 1 H), 8,41 (д, 1 H), 7,63 (с, 1 H), 7,33-7,28 (м, 1 H), 7,13-7,04 (м, 2 H), 6,98-6,95 (м, 2 H), 6,03 (с, 2 H), 5,19 (с, 2 H), 4,42 (т, 2 H), 3,09 (т, 2 H).

Соединение I-347

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали рацемический syn-пиперидин-3,4,5-триол. После завершения реакции по ЖХ/МС растворитель удалили in vacuo. Добавили метанол и отфильтровали полученную суспензию с получением желаемого соединения, **Соединения I-347** (20 мг, выход 11%) в виде твердого вещества.

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,09 (д, 1 H), 8,28 (д, 1 H), 7,52 (с, 1 H), 7,35-7,29 (м, 1 H), 7,24-7,21 (м, 2 H), 7,09 (т, 1 H), 6,80 (т, 1 H), 5,90 (с, 2 H), 4,92 (д, 2 H), 4,80 (д, 1 H), 4,15-4,11 (м, 2 H), 3,83-3,80 (м, 1 H), 3,58-3,53 (м, 2 H), 3,27-3,21 (м, 2 H).

Соединение I-348

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 1,3-диаминопропан-2-ол и нагревали содержимое до 40 °C в течение 45 минут. После завершения реакции по ЖХ/МС диоксан удалили in vacuo и добавили достаточное количество метанола для солюбилизации неочищенной смеси. В результате очистки обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 5-75% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты за 20 минут) получили желаемое соединение, **Соединение I-348** (58 мг, выход 80%) в виде розового пенистого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,82 (д, 1 H), 8,27 (д, 1 H), 7,62 (с, 1 H), 7,32-7,27 (м, 1 H), 7,12-7,03 (м, 2 H), 6,95-6,91 (м, 2 H), 6,02 (д, 1 H), 5,97 (д, 1 H), 4,21-4,15 (м, 1 H), 3,85-3,77 (м, 2 H), 3,22-3,18 (дд, 1 H), 2,96 (дд, 1 H).

Соединение I-349

К раствору **Соединения I-340** и триэтиламина (5 экв.) в дихлорметане при 0 °C по каплям добавили метилсульфонилхлорид (1 экв.). После перемешивания в течение 45 минут добавили насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и нагрели реакционную смесь до 23 °C. Добавили дихлорметан и разделили слои. Водный слой экстрагировали дихлорметаном, а органические слои высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. В результате очистки обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-50% ацетонитрила в воде с 0,1% ТФК) получили желаемое соединение, **Соединение I-349** (6 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,78 (д, 1 H), 8,24 (д, 1 H), 7,70 (с, 1 H), 7,31-7,25 (м, 1 H), 7,11-7,02 (м, 3 H), 6,92-6,88 (м, 1 H), 6,04 (с, 2 H), 4,10-4,01 (м, 2 H), 3,61-3,56 (м, 1 H), 3,18-3,17 (м, 2 H), 2,95 (с, 3 H).

Соединение I-350

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали рацемический цис-пиперидин-3,4-диол (в виде соли HCl). Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 5-50% ацетонитрила в воде с 0,1% ТФК за 20 минут) с получением желаемого соединения, **Соединения I-350** (1,7 мг, выход 3%) в виде прозрачной пленки.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,81 (м, 1 H), 8,28 (д, 1 H), 7,64 (с, 1 H), 7,32-7,26 (м, 1 H), 7,12-7,03 (м, 2 H), 6,97-6,93 (м, 2 H), 6,01 (с, 2 H), 4,52 (ш с, 2 H), 4,38 (дд, 1 H), 3,97-3,90 (м, 2 H), 3,77-3,72 (м, 1 H), 2,02-1,97 (м, 1 H), 1,90-1,86 (м, 1 H).

Соединение I-351

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали *трет*-бутил-3-(аминометил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат и реакцию проводили в виде раствора в диоксане. При выделении продукта в качестве растворителя использовали этилацетат. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле (градиент 0-5% метанола в дихлорметане) с получением желаемого соединения, **Соединения I-351** (144 мг, количественный выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,76 (д, 1 H), 8,11 (д, 1 H), 7,44 (с, 1 H), 7,30-7,25 (м, 1 H), 7,12-7,01 (м, 2 H), 6,92 (д, 1 H), 6,81 (т, 1 H), 5,97 (с, 2 H), 4,09 (д, 2 H), 3,93 (ш с, 2 H), 3,78 (д, 2 H), 1,40 (с, 9 H).

Соединение I-352

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-(аминометил)оксетан-3-ол и реакцию проводили в виде раствора в диоксане. После перемешивания в течение 1,5 часов при 90 °C добавили 2 дополнительных эквивалента оксетана и перемешивали реакционную смесь при 90 °C в течение 3 часов. Затем реакционный раствор вылили в этилацетат и 1 н. водный раствор хлористоводорнодной кислоты. Слои разделили и экстрагировали водный слой 5:1 смесью дихлорметана/изопропилового спирта. Органические слои высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. В результате очистки обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 5-75% ацетонитрила в воде, 0,1% ТФК, за 15 минут) получили **Соединение I-352** (25 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,83 (д, 1 H), 8,29 (д, 1 H), 7,65 (с, 1 H), 7,32-7,28 (м, 1 H), 7,13-7,05 (м, 2 H), 6,99-6,94 (м, 2 H), 6,02 (с, 2 H), 4,05 (д, 1 H), 3,98 (д, 1 H), 3,78-3,63 (м, 4 H).

Соединение I-353

К раствору **Соединения -351** в дихлорметане при 23 °C одной порцией добавили трифторуксусную кислоту (30 экв.). После перемешивания в течение 30 минут раствор концентрировали in vacuo, и полученный остаток поместили в диэтиловый эфир. Твердое вещество отфильтровали с получением желаемого соединения, **Соединения I-353** (160 мг, количественный выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,83 (м, 1 H), 8,29-8,25 (м, 1 H), 7,60-7,57 (м, 1 H), 7,33-7,28 (м, 1 H), 7,14-7,04 (м, 2 H), 6,93-6,89 (м, 2 H), 6,00 (с, 2 H), 4,31 (д, 2 H), 4,05 (м, 2 H), 3,97 (д, 2 H).

Соединение I-354

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали N-(1-(аминометил)циклопропил)-1,1,1-трифторметансульфонамид (в виде соли HCl). Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле (градиент 0-50% этилацетата в гексанах) с получением желаемого соединения, **Соединения I-354** (15 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,75 (д, 1 H), 8,08 (д, 1 H), 7,50 (с, 1 H), 7,28-7,24 (м, 1 H), 7,10-7,07 (м, 1 H), 7,04-7,01 (м, 1 H), 6,83-6,80 (м, 2 H), 5,96 (с, 2 H), 3,85 (с, 2 H), 1,06-1,04 (м, 2 H), 0,99-0,96 (м, 2 H).

Соединение I-355

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-(аминометил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диол и проводили реакцию в виде раствора в диоксане. После выделения продукта с этилацетатом и 1 н. раствором хлористоводородной кислоты, очистки хроматографией на силикагеле (градиент 0-10% метанола в дихлорметане) получили желаемое соединение, **Соединение I-355** (17 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,75 (д, 1 H), 8,15 (д, 1 H), 7,39 (с, 1 H), 7,28-7,23 (м, 1 H), 7,09-7,01 (м, 2 H), 6,88-6,85 (м, 2 H), 5,96 (д, 1 H), 5,93 (д, 1 H), 4,02 (д, 1 H), 3,90 (д, 1 H), 3,75 (д, 1 H), 3,62 (д, 1 H).

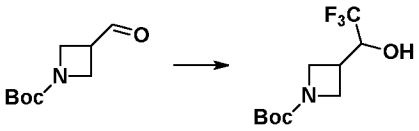
Соединение I-356

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*S*)-3-аминопирролидин-2-он (в виде соли HCl). Неочищенный остаток суспендировали в 3:1 смеси диэтилового эфира и дихлорметана. Полученное твердое вещество отфильтровали с получением желаемого соединения, **Соединения I-356** (10 мг, выход 22%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,83 (с, 1 H), 8,34 (м, 1 H), 7,63-7,62 (м, 1 H), 7,33-7,29 (м, 1 H), 7,13-7,05 (м, 2 H), 6,98-6,96 (м, 2 H), 6,03 (с, 2 H), 5,36-5,32 (м, 1 H), 3,56-3,49 (м, 2 H), 2,66-2,61 (м, 1 H), 2,38-2,30 (м, 1 H).

Соединение I-357

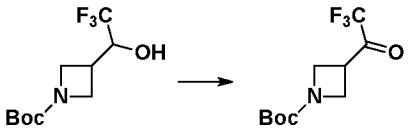
Указанное в заголовке соединение получили в 5 стадий:



Стадия 1: Синтез *трет*-бутил-3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)азетидин-1-карбоксилата

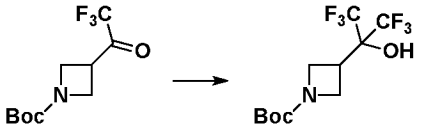
К охлажденному до 0 °C раствору *трет*-бутил-3-формилазетидин-1-карбоксилата (1 экв.) и триметил(трифторметил)силана (1,4 экв.) в тетрагидрофуране добавили тетрабутиламмония фторид (1 М раствор в тетрагидрофуране, 1,1 экв.) за 10 минут. Раствор сразу нагрели до 23 °C и перемешивали в течение 19 часов. Реакционную смесь вылили в 1 н. раствор хлористоводородной кислоты и диэтиловый эфир. Слои разделили и экстрагировали водный слой диэтиловым эфиром. Органические слои промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo с получением *трет*-бутил-3-(2,2,2-

трифтор-1-гидроксиэтил)азетидин-1-карбоксилата (558 мг, выход 79%) в виде бледно-желтого твердого вещества.



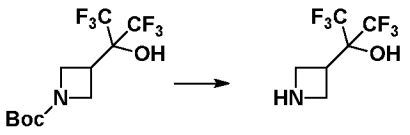
Стадия 2: Синтез *трет*-бутил-3-(2,2,2-трифторацетил)азетидин-1-карбоксилата

К *трет*-бутил-3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)азетидин-1-карбоксилату (1 экв.) в дихлорметане при 0 °C одной порцией добавили периодинан Десс-Мартина (2 экв.). Спустя 5 минут при 0 °C раствор нагрели до 23 °C. Спустя 2 часа ЖХ/МС показал полное превращение. Реакционную смесь вылили в 5:1 смесь насыщенного водного раствора дитионита натрия и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (75 мл). После перемешивания в течение 10 минут добавили дихлорметан и разделили слои. Водный слой экстрагировали дихлорметаном, органические слои высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo с получением *трет*-бутил-3-(2,2,2-трифторацетил)азетидин-1-карбоксилата (263 мг, выход 92%) в виде белого жирного твердого вещества, которое представляло собой смесь кетона и гидрата, по данным ^{1}H-ЯМР.



Стадия 3: Синтез *трет*-бутил-3-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)азетидин-1-карбоксилата

К охлажденному до 0 °C раствору *трет*-бутил-3-(2,2,2-трифторацетил)азетидин-1-карбоксилата (1 экв.) и триметил(трифторметил)силана (1,4 экв.) в тетрагидрофуране за 5 минут по каплям добавили тетрабутиламмония фторид (1,1 экв.) в виде 1 М раствора в тетрагидрофуране. Раствор сразу нагрели до 23 °C и перемешивали в течение 2,5 дней. Затем раствор вылили в этилацетат и 1 н. раствор хлористоводородной кислоты. Слои разделили и экстрагировали водный слой этилацетатом (2x). Органические слои промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. В результате очистки хроматографией на силикагеле (градиент 0-60% этилацетата в гексанах) получили *трет*-бутил-3-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)азетидин-1-карбоксилат (24 мг, выход 7%) в виде маслянистого твердого вещества.



Стадия 4: Синтез 2-(азетидин-3-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола

Трет-бутил-3-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)азетидин-1-карбоксилат перемешивали в трифторуксусной кислоте и дихлорметане (отношение 1:2) в течение 1,5 часов. Затем раствор концентрировали in vacuo с получением 2-(азетидин-3-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола в виде соли ТФК.

Стадия 5: Синтез Соединения I-357

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-(азетидин-3-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (в виде соли ТФК, 1,5 экв.). Неочищенный остаток поместили в 1:1 смесь дихлорметана и диэтилового эфира и отфильтровали твердое вещество, и промыли дополнительным количеством диэтилового эфира с получением желаемого соединения, **Соединения I-357** (17 мг, выход 64%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,83 (д, 1 H), 8,27 (д, 1 H), 7,62 (с, 1 H), 7,35-7,30 (м, 1 H), 7,15-7,07 (м, 2 H), 7,00-6,96 (м, 2 H), 6,05 (с, 2 H), 4,82-4,70 (м, 4 H), 3,79 (квинтет, 1 H).

Соединение I-359

Указанное в заголовке соединение получили в две стадии

Стадия 1: Синтез сложного эфира I-358

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 1-аминометилциклопропанол (2 экв.), триэтиламин не использовали и нагревали содержимое до 100 °C в течение 96 часов в виде раствора в диоксане/воде (3:1). В качестве растворителя для выделения продукта использовали этилацетат. Неочищенный материал сначала очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% этилацетата в гексанах, затем обращенно-фазовой ВЭЖХ (вода в ацетонитриле с 0,1% трифторуксусной кислоты). Водные/ацетонитрильные фракции, содержащие продукт, обработали избытком 10% раствора $NaHCO_3$ (водн.), концентрировали до 5 мл, затем экстрагировали этилацетатом для выделения нейтрального материала с получением желаемого соединения, **Соединения I-358** (32 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,42 (д, 1 H), 8,11 (м, 1 H), 7,24 (с, 1 H), 7,15 (м, 1 H), 6,99 (м, 1 H), 6,94 (м, 1 H), 6,85 (м, 1 H), 6,56 (д, 1 H), 5,93 (с, 2 H), 5,63 (м, 1 H), 4,77 (м, 1 H), 3,74 (д, 2 H), 0,86 (м, 2 H), 0,65 (м, 2 H).

Стадия 2: Синтез Соединения I-359

Соединение I-358 растворили в тетрагидрофуране при комнатной температуре и последовательно добавили триэтиламин (3 экв.) и этилхлорформиат (2 экв.). Содержимое оставили перемешиваться в течение 1 часа при комнатной температуре. Смесь разбавили этилацетатом, промыли водой (3x), затем высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Полученный остаток повторно растворили в тетрагидрофуране, обработали борогидридом натрия (6 экв.) и перемешивали в течение 1 часа. Полученную смесь разбавили этилацетатом, промыли водой (3x), затем высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 10-80% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-359** (11 мг, выход 76%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,41 (д, 1 H), 8,11 (д, 1 H), 7,28 (с, 1 H), 7,16 (м, 1 H), 7,00 (м, 1 H), 6,95 (м, 1 H), 6,87 (м, 1 H), 6,54 (д, 1 H), 5,93 (с, 2 H), 5,53 (м, 1 H), 4,61 (м, 1 H), 3,60 (д, 2 H), 3,35 (д, 2 H), 0,53 (м, 4 H).

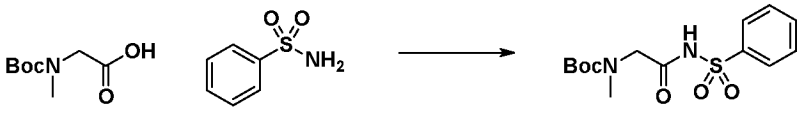
Соединение I-360

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 1-(4-аминофенил) циклопропанкарбоновую кислоту (1 экв.), использовали 20 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 100 °C в течение 18 часов в виде раствора в диоксане/воде (3:1). Для выделения продукта в качестве растворителя использовали этилацетат. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 5-95% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-360** (11 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ацетон-d_6) δ 8,89 (д, 1 H), 8,81 (ш д, 1 H), 8,30 (д, 1 H), 8,03 (д, 2 H), 7,48 (с, 1 H), 7,39 (д, 2 H), 7,30 (м, 1 H), 7,15 (м, 1 H), 7,10 (м, 1 H), 7,07 (д, 1 H), 7,05 (м, 1 H), 5,98 (с, 2 H), 1,53 (м, 2 H), 1,18 (м, 2 H).

Соединение I-361

Указанное в заголовке соединение синтезировали в 3 стадии:

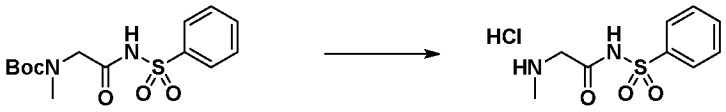


Стадия 1: Синтез *трет*-бутилметил-(2-оксо-2-(фенилсульфонамидо)этил)карбамата

К раствору 1,1′-карбонилдиимидазола (1,2 экв.) в дихлорметане добавили 2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)уксусную кислоту (1 экв.). Смесь перемешивали

при 23 °C до прекращения выделения газа. К полученной смеси добавили бензолсульфонамид (3 экв.) и DBU (1 экв.). Смесь перемешивали при 23 °C в течение 1 часа. Смесь разбавили дихлорметаном и промыли водой. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением белого твердого вещества. В результате очистки хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 80% этилацетата в гексанах) получили *трет*-бутилметил-(2-оксо-2-(фенилсульфонамидо)этил)карбамат (1,3 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 7,91 - 7,95 (м, 2 H), 7,59 - 7,65 (м, 3 H), 3,86 (с, 2 H), 2,82 - 2,88 (м, 3 H), 1,20 (с, 9 H).



Стадия 2: Синтез 2-(метиламино)-*N*-(фенилсульфонил)ацетамида гидрохлорида

Смесь *трет*-бутилметил-(2-оксо-2-(фенилсульфонамидо)этил)карбамата (1 экв.) и HCl [4,0 M в 1,4-диоксане] перемешивали при 23 °C в течение 24 часов. Смесь концентрировали с получением 2-(метиламино)-*N*-(фенилсульфонил)ацетамида гидрохлорида (3,2 г) в виде твердого вещества кремового цвета.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,04 - 8,07 (м, 2 H), 7,57 - 7,64 (м, 3 H), 3,88 (с, 2 H), 2,67 (с, 3 H).

Стадия 3: Синтез Соединения I-31

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-(метиламино)-*N*-(фенилсульфонил)ацетамида гидрохлорид), использовали 6 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 85 °C в виде раствора в диоксане/воде (4:1) в течение 24 часов. Смесь охладили до 23 °C и разбавили этилацетатом. Органический слой промыли насыщенным раствором хлорида аммония, высушили, отфильтровали и выпарили с получением твердого вещества. Твердое вещество очистили хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 100% этилацетата в гексанах) с получением желаемого соединения, **Соединения I-361** (6,5 мг, выход 14% для стадии 3) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,79 (д, 1 H), 8,12 (д, 1 H), 7,91 - 7,96 (м, 2 H), 7,43 - 7,49 (м, 1 H), 7,25 - 7,37 (м, 4 H), 7,03 - 7,14 (м, 2 H), 6,95 (д, 1 H), 6,85 - 6,91 (м, 1 H), 5,97 (с, 2 H), 4,30 (с, 2 H), 3,39 (д, 3 H).

Соединение I-363

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали пиперидин-4-сульфоновую кислоту (2 экв.), использовали 2 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 70 °C в виде раствора в диоксане/воде (1:1) в течение 2 часов. При выделении продукта в качестве экстракционного растворителя использовали этилацетат. Органический слой высушили, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-363** (102 мг, выход 69%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,12 (д, 1 H), 8,41 (д, 1 H), 7,72 (с, 1 H), 7,28 - 7,39 (м, 2 H), 7,18 - 7,27 (м, 1 H), 7,11 (т, 1 H), 6,85 (т, 1 H), 5,95 (с, 2 H), 4,65 (д, 2 H), 3,21 (т, 2 H), 2,61 - 2,72 (м, 1 H), 2,02 - 2,12 (м, 2 H), 1,52 - 1,70 (м, 2 H).

Соединение I-364

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-c]пиридин-3-ол (в виде соли HCl, 2 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 70 °C в виде раствора в диоксане/воде (3:1) в течение 2 часов. При выделении продукта в качестве экстракционного растворителя использовали этилацетат. Органический слой высушили, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением твердого вещества, которое дополнительно промыли диэтиловым эфиром и дихлорметаном с получением желаемого соединения, **Соединения I-364** (46 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,47 (с, 1 H), 9,10 (д, 1 H), 8,40 (д, 1 H), 7,62 (с, 1 H), 7,30 - 7,37 (м, 1 H), 7,27 (д, 1 H), 7,20 - 7,25 (м, 1 H), 7,11 (т, 1 H), 6,84 (т, 1 H), 5,91 (с, 2 H), 4,90 (с, 2 H), 3,98 (т, 2 H), 2,51 - 2,55 (м, 2 H).

Соединение I-365

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (1*R*,3*S*,4*S*)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоновую кислоту (в виде соли HCl, 2 экв.), использовали 2,5 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 60 °C в течение 24 часов, затем при 80 °C в течение 3 часов. При выделении продукта в качестве экстракционного растворителя использовали этилацетат. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% этилацетата в гексанах, с получением твердого вещества, которое дополнительно промыли диэтиловым эфиром и дихлорметаном с получением желаемого соединения, **Соединения I-365** (21 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,78 (д, 1 H), 8,07 - 8,20 (м, 1 H), 7,23 - 7,35 (м, 2 H), 7,08 - 7,15 (м, 1 H), 7,04 (т, 1 H), 6,94 (ш с, 1 H), 6,79 - 6,87 (м, 1 H), 5,92 - 6,01 (м, 2 H), 4,28 - 4,38 (м, 1 H), 2,85 - 2,97 (м, 1 H), 2,23 (д, 1 H), 1,72 - 1,98 (м, 4 H), 1,48 - 1,71 (м, 2 H).

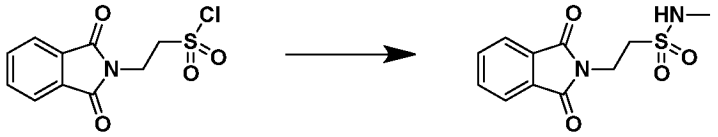
Соединение I-366

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали пиперидин-4-сульфонамид (2 экв.), использовали 2 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 75 °C в виде раствора в диоксане/воде (3:1) в течение 2 часов. Смесь разбавили этилацетатом и промыли 1 н. раствором HCl. Нерастворимое твердое вещество собрали фильтрацией и высушили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-366** (64 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,10 (д, 1 H), 8,35 (д, 1 H), 7,60 (с, 1 H), 7,31 - 7,37 (м, 1 H), 7,21 - 7,28 (м, 2 H), 7,11 (т, 1 H), 6,79 - 6,85 (м, 3 H), 5,91 (с, 2 H), 4,66 (д, 2 H), 3,24 (ддт, 1 H), 3,16 (т, 2 H), 2,13 (д, 2 H), 1,67 (кд, 2 H).

Соединение I-367

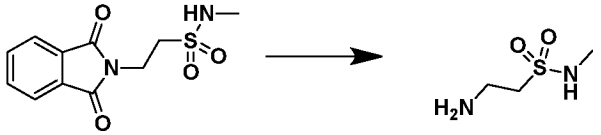
Указанное в заголовке соединение синтезировали в 3 стадии:



Стадия 1: Синтез 2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-*N*-метилэтансульфонамида.

К раствору 2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этансульфонилхлорида (1 экв.) в ТГФ добавили метиламин [2,0 М раствор в ТГФ] (2 экв.). Смесь перемешивали при 23 °C в течение 1 часа. Смесь концентрировали с получением 2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-*N*-метилэтансульфонамида (0,98 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 7,79 - 7,92 (м, 4 H), 4,06 - 4,13 (м, 2 H), 3,42 (т, 2 H), 2,74 (с, 3 H).



Стадия 2: Синтез 2-амино-*N*-метилэтансульфонамида.

К суспензии 2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-*N*-метилэтансульфонамида (1 экв.) в этаноле добавили моногидрат гидразина (1,5 экв.). Смесь нагревали до 75 °C в течение 2 часов. Образовавшийся белый осадок удалили фильтрацией. Фильтрат концентрировали in vacuo с получением 2-амино-*N*-метилэтансульфонамида в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 3,20 - 3,24 (м, 2 H), 3,08 - 3,14 (м, 2 H), 2,71 (с, 3 H).

Стадия 3: Синтез Соединения I-367

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-амино-*N*-метилэтансульфонамид (2 экв.), использовали 2 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 65 °C в течение 2 дней. Смесь разбавили этилацетатом и промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением твердого вещества. Твердое вещество очистили хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 100% этилацетата в гексанах) с получением желаемого соединения, **Соединения I-367** (8,6 мг, выход 14%) в виде твердого вещества кремового цвета.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,76 (д, 1 H), 8,10 (д, 1 H), 7,49 (с, 1 H), 7,24 - 7,30 (м, 1 H), 7,07 - 7,13 (м, 1 H), 7,03 (т, 1 H), 6,87 - 6,90 (м, 1 H), 6,81 (т, 1 H), 5,96 (с, 2 H), 4,01 (т, 2 H), 3,42 (т, 2 H), 2,68 - 2,70 (м, 3 H).

Соединение I-368

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали *N*-метилтаурин (в виде натриевой соли, 2 экв.), использовали 2 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 65 °C в виде раствора в диоксане/воде (3:1) в течение 24 часов. Для выделения продукта в качестве растворителя использовали этилацетат. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением твердого вещества. Твердое вещество собрали фильтрацией и высушили под вакуумом с получением желаемого соединения, **Соединения I-368** (31 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,13 (д, 1 H), 8,40 (д, 1 H), 7,93 (ш с, 1 H), 7,31 - 7,38 (м, 1 H), 7,21 - 7,27 (м, 1 H), 7,17 (с, 1 H), 7,12 (т, 1 H), 6,88 (т, 1 H), 5,96 (с, 2 H), 3,94 - 4,02 (м, 2 H), 3,38 (д, 3 H), 2,84 - 2,92 (м, 2 H).

Соединение I-369

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали *цис*-1-амино-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоновую кислоту (2 экв.), использовали 2 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 65 °C в виде раствора в диоксане/воде (3:1) в течение 24 часов. Для выделения продукта в качестве растворителя использовали этилацетат. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя

градиент 0-50% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-369** (7,0 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,07 - 9,10 (м, 1 H), 8,22 (д, 1 H), 7,70 (д, 1 H), 7,57 (с, 1 H), 7,30 - 7,41 (м, 2 H), 7,08 - 7,24 (м, 6 H), 6,89 (т, 1 H), 5,91 (с, 2 H), 2,99 (дт, 1 H), 2,74 - 2,91 (м, 2 H), 2,28 - 2,37 (м, 1 H), 1,94 - 2,01 (м, 1 H).

Соединение I-370

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-3(2*H*)-он (в виде соли HCl, 3,2 экв.), использовали 6 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 65 °C в виде раствора в диоксане/воде (1:1) в течение 24 часов. Смесь разбавили этилацетатом и экстрагировали 1 н. раствором HCl. Водный слой подщелочили насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушили, отфильтровали и выпарили с получением желаемого соединения, **Соединения I-370** (83 мг, выход 65%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,38 (д, 1 H), 8,08 - 8,21 (м, 1 H), 7,22 (с, 1 H), 7,07 - 7,13 (м, 1 H), 6,91 (т, 1 H), 6,85 (т, 1 H), 6,73 - 6,78 (м, 1 H), 6,52 (д, 1 H), 5,85 (с, 2 H), 4,69 (с, 2 H), 3,83 - 3,91 (м, 2 H), 2,52 (т, 2 H).

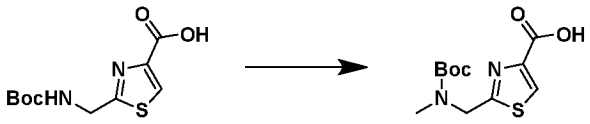
Соединение I-371

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали *цис*-1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновую кислоту (2 экв.), использовали 2 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 80 °C в виде раствора в диоксане/воде (3:1) в течение 24 часов. Смесь разбавили этилацетатом и промыли 1 н. раствором HCl. Органический слой высушили, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Полученное твердое вещество промыли минимальным количеством метанола с получением желаемого соединения, **Соединения I-371** (11 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,10 (д, 1 H) 8,25 (д, 1 H) 7,63 (с, 1 H) 7,29 - 7,39 (м, 3 H) 7,20 - 7,28 (м, 3 H) 7,09 - 7,19 (м, 2 H) 6,88 (т, 1 H) 6,22 - 6,29 (м, 1 H) 5,87 - 5,97 (м, 2 H) 3,67 (к, 1 H) 3,52 (дд, 1 H) 3,06 (дд, 1 H).

Соединение I-372

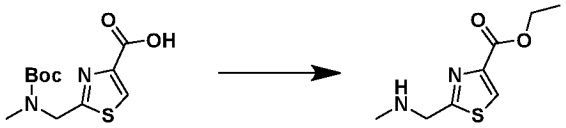
Указанное в заголовке соединение синтезировали в 3 стадии:



Стадия 1: Синтез *трет*-бутилметил-(2-оксо-2-(фенилсульфонамидо)этил)карбамата.

К суспензии 2-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)тиазол-4-карбоновой кислоты (1 экв.) и метилйодида (10 экв.) в ТГФ при 0 °С добавили гидрид натрия [60 масс. % дисперсия в минеральном масле] (10 экв.). Смесь перемешивали при 23 °С в течение 24 часов. Смесь разбавили в этилацетате и промыли 1 н. раствором HCl. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением маслянистого вещества, которое дополнительно очистили хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 50% этилацетата в гексанах) с получением 2-(((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)тиазол-4-карбоновой кислоты (217 мг, выход 82%) в виде красного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,26 - 8,34 (м, 1 H), 4,76 (д, 2 H), 3,00 (д, 3 H), 1,51 (ш с, 9 H).



Стадия 2: Синтез этил-2-((метиламино)метил)тиазол-4-карбоксилата гидрохлорида.

Смесь 2-(((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)тиазол-4-карбоновлй кислоты (1 экв.) и раствора HCl [1,3 М в этаноле] (10 экв.) перемешивали при 23 °С в течение 24 часов. Смесь концентрировали с получением этил-2-((метиламино)метил)тиазол-4-карбоксилата (в форме соли HCl, 222 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,46 (с, 1 H), 4,63 (с, 2 H), 4,27 - 4,37 (м, 2 H), 2,80 (с, 3 H), 1,28 - 1,35 (м, 3 H).

Стадия 3: Синтез Соединения I-372

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали этил-2-((метиламино)метил)тиазол-4-карбоксилат (в виде соли HCl, 2 экв.), использовали 6 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 80 °С в виде раствора в диоксане/воде (4:1) в течение 24 часов. Смесь разбавили в этилацетате и промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением твердого вещества, которое очистили хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 100% этилацетата в гексанах) с получением желаемого соединения, **Соединения I-372** (78 мг, выход 77%) в виде светло-желтого смолистого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,45 (д, 1 H), 8,26 (д, 1 H), 8,12 (с, 1 H), 7,28 (с, 1 H), 7,17 - 7,23 (м, 1 H), 6,94 - 7,06 (м, 2 H), 6,86 - 6,92 (м, 1 H), 6,58 (д, 1 H), 5,97 (с, 2 H), 5,22 (с, 2 H), 4,44 (к, 2 H), 3,42 (д, 3 H), 1,42 (т, 3 H).

Соединение I-373

Смесь **Соединения I-372** (1 экв.) и гидроксида лития (10 экв.) в смеси ТГФ/воды/метанола (1:1:1) перемешивали при 23 °C в течение 24 часов. Смесь концентрировали in vacuo. Полученный раствор подкислили до pH 1. Образовавшийся осадок собрали фильтрацией и высушили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-373** (38 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 13,05 (с, 1 H), 9,09 (д, 1 H), 8,36 (т, 2 H), 7,57 (с, 1 H), 7,30 - 7,37 (м, 1 H), 7,18 - 7,26 (м, 2 H), 7,11 (т, 1 H), 6,89 (т, 1 H), 5,89 (с, 2 H), 5,17 (с, 2 H), 3,32 - 3,39 (м, 3 H).

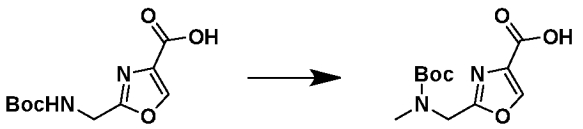
Соединение I-374

Суспензию **Соединения I-368** (1 экв.) в тионилхлориде (50 экв.) кипятили с обратным холодильником в течение 24 часов. Смесь охладили и концентрировали in vacuo с получением промежуточного сульфонилхлорида, 2-((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)(метил)амино)-этансульфонилхлорида (169 мг) в виде желтого твердого вещества. Полученный материал затем обработали аммиаком [0,05 М раствор в 1,4-диоксане] (5 экв.) и оставили смесь перемешиваться при 23 °C в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавили в этилацетате и промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением маслянистого вещества. Маслянистое вещество очистили хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 30% метанола в дихлорметане) и перекристаллизовали из смеси метанола:дихлорметана с получением желаемого соединения, **Соединения I-374** (13 мг, выход 8%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,10 (д, 1 H) 8,28 (д, 1 H) 7,58 (с, 1 H) 7,33 (д, 1 H) 7,19 - 7,25 (м, 1 H) 7,14 (д, 1 H) 7,08 - 7,13 (м, 2 H) 5,89 (с, 2 H) 4,00 - 4,06 (м, 2 H) 3,36 - 3,41 (м, 2 H) 3,28 (д, 3 H).

Соединение I-375

Указанное в заголовке соединение получили в 3 стадии:

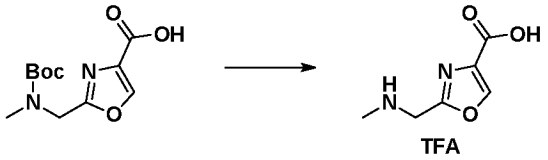


Стадия 1: Синтез 2-(((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)оксазол-

4-карбоновой кислоты

К холодной суспензии 2-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)оксазол-4-карбоновой кислоты (1 экв.) и йодметана (10 экв.) в ТГФ при 0 °С добавили гидрид натрия [60 масс. % дисперсия в минеральном масле] (10 экв.). Смесь оставили нагреваться до 23 °С и перемешивали в течение 24 часов. Смесь разбавили в этилацетате и промыли 1 н. раствором HCl. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением маслянистого вещества. Маслянистое вещество очистили колоночной хроматографией (градиент от 0 до 100% этилацетата в гексанах) с получением 2-(((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)оксазол-4-карбоновой кислоты (215 мг, выход 81%) в виде желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,27 (с, 1 H), 4,52 - 4,69 (м, 2 H), 2,93 (д, 3 H), 1,37 - 1,53 (м, 9 H).



Стадия 2: Синтез 2-((метиламино)метил)оксазол-4-карбоновой кислоты, соли ТФК.

Смесь 2-(((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)оксазол-4-карбоновой кислоты (1 экв.) и ТФК (10 экв.) в ДХМ перемешивали при 23 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали с получением 2-((метиламино)метил)оксазол-4-карбоновой кислоты, соли ТФК (237 мг) в виде прозрачного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,62 - 8,64 (м, 1 H), 4,49 (с, 2 H), 2,86 (с, 3 H).

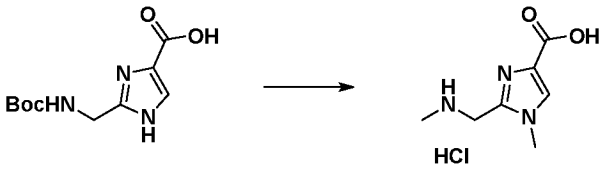
Стадия 3: Синтез Соединения I-375

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-((метиламино)метил)оксазол-4-карбоновую кислоту (в виде соли ТФК, 4 экв.), использовали 8 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 80 °С в виде раствора в диоксане/воде (4:1) в течение 24 часов. При выделении продукта в качестве растворителя использовали этилацетат. Неочищенное маслянистое вещество, полученное после выделения продукта, обработали диэтиловым эфиром, а полученное выпавшее в осадок твердое вещество собрали фильтрацией и высушили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-375** (выход 68%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,10 (д, 1 H), 8,73 (с, 1 H), 8,36 (д, 1 H), 7,50 (с, 1 H), 7,28 - 7,36 (м, 1 H), 7,16 - 7,26 (м, 2 H), 7,10 (т, 1 H), 6,85 (т, 1 H), 5,88 (с, 2 H), 5,07 (с, 2 H), 3,35 - 3,40 (м, 3 H).

Соединение I-376

Указанное в заголовке соединение синтезировали в 2 стадии:



Стадия 1: Синтез 1-метил-2-((метиламино)метил)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорида.

К суспензии 2-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (1 экв.) и метилйодида (10 экв.) в ТГФ при 0 °C добавили гидрид натрия [60 масс. % дисперсия в минеральном масле] (10 экв.). Смесь перемешивали при 23 °C в течение 24 часов. Смесь обработали раствором HCl [4,0 M раствор в 1,4-диоксане]. Смесь концентрировали in vacuo, а полученное твердое вещество суспендировали в диэтиловом эфире. Осадок собрали фильтрацией и высушили in vacuo с получением 1-метил-2-((метиламино)метил)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорида (80 мг, выход 38%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,34 (ш с, 2 H), 7,91 (с, 1 H), 4,29 (т, 2 H), 3,71 (с, 3 H), 2,64 (т, 3 H).

Стадия 2: Синтез Соединения I-376

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 1-метил-2-((метиламино)метил)-1H-имидазол-4-карбоновую кислоту (в виде соли HCl, 3 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 80 °C в виде раствора в диоксане/воде (4:1) в течение 24 часов. Смесь охладили до 23 °C, разбавили в этилацетате и промыли 1 н. раствором HCl. Образовавшийся осадок собрали фильтрацией и высушили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-376** (26 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,10 (д, 1 H), 8,39 (д, 1 H), 8,11 (ш с, 1 H), 7,56 (с, 1 H), 7,28 - 7,39 (м, 1 H), 7,18 - 7,26 (м, 2 H), 7,07 - 7,14 (м, 1 H), 6,82 (т, 1 H), 5,91 (с, 2 H), 5,08 (с, 2 H), 3,85 (с, 3 H), 3,41 (д, 3 H).

Соединение I-377

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-(2-аминоэтил)бензойную кислоту, использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 90 °C в виде раствора в диоксане/воде (3:1) в течение 24 часов. При

выделении продукта в качестве растворителя использовали этилацетат. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-80% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-377** (25 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,44 (д, 1 H), 8,17 (д, 1 H), 8,04 (с, 1 H), 7,98 (д, 1 H), 7,50 (д, 1 H), 7,40 - 7,45 (м, 1 H), 7,37 (с, 1 H), 7,14 - 7,21 (м, 1 H), 7,00 (т, 1 H), 6,92 - 6,97 (м, 1 H), 6,85 - 6,92 (м, 1 H), 6,64 (д, 1 H), 5,99 (с, 2 H), 5,24 - 5,31 (м, 1 H), 3,90 - 3,97 (м, 2 H), 3,08 (т, 2 H).

Соединение I-378

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 5-гидрокси-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоксилат (в виде соли ТФК, 1 экв.), использовали 3 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 70 °C в виде раствора в диоксане/воде (3:1) в течение 24 часов. При выделении продукта в качестве растворителя использовали этилацетат. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-30% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-378** (68 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 12,17 (с, 1 H), 8,46 (д, 1 H), 8,23 (д, 1 H), 7,31 (с, 1 H), 7,16 - 7,22 (м, 1 H), 7,02 (т, 1 H), 6,96 (т, 1 H), 6,84 (т, 1 H), 6,62 (д, 1 H), 5,98 (с, 2 H), 4,47 - 4,50 (м, 2 H), 4,26 (к, 2 H), 3,94 (т, 2 H), 2,51 (т, 2 H), 1,33 (т, 3 H).

Соединение I-379

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (1*SR*,2*SR*,3*RS*,4*RS*)-3-аминобицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновую кислоту (в виде соли HCl, рацемическая, 3 экв.), использовали 6 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 70 °C в виде раствора в диоксане/воде (3:1) в течение 24 часов. Реакционную смесь охладили, разбавили этилацетатом и промыли водой. Органический слой высушили, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-80% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-379** (47 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,76 - 8,79 (м, 1 H), 8,07 (д, 1 H), 7,42 (с, 1 H), 7,25 - 7,32 (м, 1 H), 7,11 (ддд, 1 H), 7,05 (тд, 1 H), 6,92 (д, 1 H), 6,83 (тд, 1 H), 5,97 (с, 2 H), 4,58 - 4,66 (м, 1 H), 3,13 (ддд, 1 H), 2,83 (ш с, 1 H), 2,67 (ш с, 1 H), 1,74 (д, 1 H), 1,65 - 1,71 (м, 1 H), 1,58 - 1,64 (м, 1 H), 1,49 - 1,57 (м, 2 H), 1,41 - 1,49 (м, 1 H).

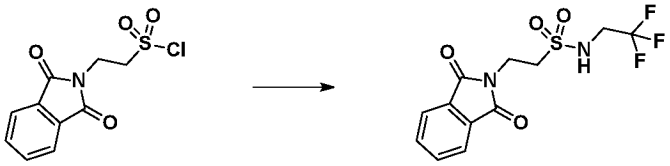
Соединение I-380

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (1*S*,3*R*)-3-аминоциклогексанкарбоновую кислоту (э.и. 98%, 4 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 80 °C в виде раствора в диоксане/воде (3:1) в течение 24 часов. При выделении продукта в качестве растворителя использовали этилацетат. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-380** (70 мг, выход 55%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,81 (д, 1 H), 8,18 (д, 1 H), 7,59 (с, 1 H), 7,29 (к, 1 H), 7,07 - 7,14 (м, 1 H), 7,05 (т, 1 H), 6,98 (д, 1 H), 6,92 (т, 1 H), 6,00 (с, 2 H), 4,46 (т, 1 H), 2,59 (т, 1 H), 2,31 (д, 1 H), 2,04 (д, 2 H), 1,95 (д, 1 H), 1,51 - 1,65 (м, 2 H), 1,35 - 1,51 (м, 2 H).

Соединение I-381

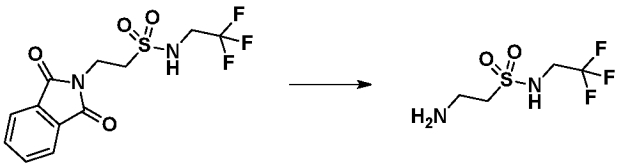
Указанное в заголовке соединение синтезировали в 3 стадии:



Стадия 1: Синтез 2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)этансульфонамида

Смесь 2-[2-(хлорсульфонил)этил]бензо[c]азолин-1,3-диона (1 экв.), 2,2,2-трифторэтиламина гидрохлорида (3 экв.) и триэтиламина (6 экв.) в дихлорметане перемешивали при 23 °C в течение 24 часов. Смесь разбавили в дихлорметане и промыли 1 н. раствором HCl. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением белого твердого вещества. Твердое вещество очистили хроматографией на силикагеле (от 0 до 100% этилацетата в гексанах) с получением 2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)этансульфонамида (370 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 7,84 - 7,92 (м, 4 H), 4,05 - 4,09 (м, 2 H), 3,97 - 4,01 (м, 2 H), 3,32 (с, 2 H).



Стадия 2: Синтез 2-амино-*N*-(2,2,2-трифторэтил)этансульфонамида

Смесь 2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)этансульфонамида (1 экв.) и моногидрата гидразина (1 экв.) в этаноле перемешивали при 80 °C в течение 24 часов. смесь охладили до 23 °C и концентрировали in vacuo. Полученный остаток

обработали минимальным количеством метанола. Осадок собрали фильтрацией и высушили in vacuo с получением белого твердого вещества, содержащего 2-амино-*N*-(2,2,2-трифторэтил)этансульфонамид (136 мг). Указанный материал использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

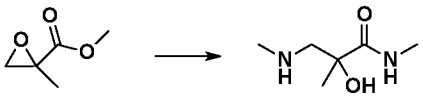
Стадия 3: Синтез Соединения I-381

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-амино-*N*-(2,2,2-трифторэтил)этансульфонамид (1 экв.), использовали 3 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 80 °C в виде раствора в диоксане/воде (3:1) в течение 24 часов. Смесь охладили, разбавили в этилацетате и промыли водой. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением маслянистого вещества. Маслянистое вещество очистили хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 70% этилацетата в гексанах) с получением желаемого соединения, Соединения I-xxx (28 мг, выход 14% за стадии 2 и 3) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,10 (д, 1 H), 8,25 (д, 2 H), 7,55 (с, 1 H), 7,30 - 7,37 (м, 1 H), 7,19 - 7,26 (м, 1 H), 7,15 (д, 1 H), 7,10 (т, 1 H), 6,82 (т, 1 H), 5,89 (с, 2 H), 3,87 – 3,82 (м, 4 H), 3,45 (т, 2 H).

Соединение I-382

Указанное в заголовке соединение синтезировали в 2 стадии:



Стадия 1: Синтез 2-гидрокси-*N*-2-диметил-3-(метиламино)пропанамида

Смесь метил-2-метилглицидата (1 экв.) и метиламина [33 масс. % в ТГФ] (10 экв.) нагревали в закрытой пробирке до 80 °C в течение 24 часов. Смесь концентрировали под вакуумом с получением 2-гидрокси-*N*-2-диметил-3-(метиламино)пропанамида (1,7 г, выход 100%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 3,67 - 3,76 (м, 1 H), 3,22 - 3,29 (м, 1 H), 2,79 - 2,82 (м, 3 H), 2,40 - 2,43 (м, 3 H), 1,31 - 1,33 (м, 3 H).

Стадия 2: Синтез Соединения I-382

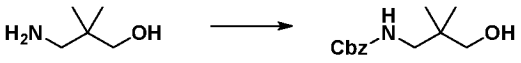
Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-гидрокси-*N*-2-диметил-3-(метиламино)пропанамид (4 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 80 °C в виде раствора в диоксане/воде (3:1) в течение 4 часов. При выделении продукта в качестве растворителя использовали этилацетат. Полученное твердое вещество обработали минимальным количеством метанола и диэтилового эфира,

собрали фильтрацией и высушили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-382** (67 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,09 - 9,12 (м, 1 H), 8,23 (д, 1 H), 7,87 (к, 1 H), 7,54 (с, 1 H), 7,30 - 7,37 (м, 1 H), 7,18 - 7,26 (м, 1 H), 7,11 (тд, 1 H), 6,88 (т, 1 H), 5,86 - 5,92 (м, 2 H), 4,12 (д, 1 H), 3,68 (д, 1 H), 3,22 (с, 3 H), 2,55 (д, 3 H), 1,27 (с, 3 H).

Соединение I-383

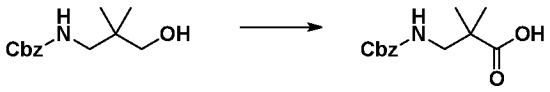
Указанное в заголовке соединение синтезировали в 5 стадий:



Стадия 1: Синтез бензил-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)карбамата

К холодной смеси 3-амино-2,2-диметил-1-пропанола (1 экв.) и триэтиламина (1 экв.) в дихлорметане добавили бензилхлорформиат (1 экв.). Смесь перемешивали при 23 °C в течение 30 минут, затем разбавили в дихлорметане и промыли 1 н. раствором HCl. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением бензил-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)карбамата (1,9 г, выход 86%) в виде белого твердого вещества.

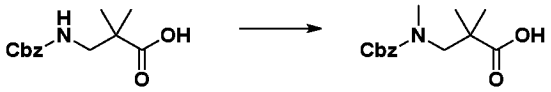
^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,34 - 7,45 (м, 5 H), 5,14 (с, 2 H), 3,25 (д, 2 H), 3,08 (д, 2 H), 0,89 (с, 6 H).



Стадия 2: Синтез 3-(((бензилокси)карбонил)амино)-2,2-диметилпропановой кислоты

К суспензии бензил-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)карбамата (1 экв.) в CCl_4, воде и ацетонитриле (смесь 1:1:1) добавили периодат натрия (3 экв.) и хлорид рутения (III) (0,05 экв.) Смесь перемешивали при 23 °C в течение 24 часов. К указанной смеси добавили дополнительные количества периодата натрия (3 экв.) и хлорида рутения (III) (0,05 экв.), и содержимое перемешивали при 23 °C в течение 3 дней. Смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой экстрагировали насыщенным раствором карбоната натрия, затем водный слой подкислили до pH 1 и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением маслянистого вещества. Маслянистое вещество очистили хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 100% этилацетата в гексанах) с получением 3-(((бензилокси)карбонил)амино)-2,2-диметилпропановой кислоты (943 мг, выход 45%) в виде маслянистого вещества красного цвета.

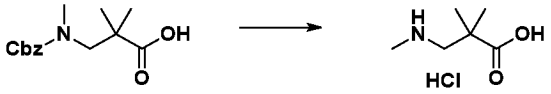
^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,35 - 7,42 (м, 5 H), 5,12 (с, 2 H), 3,35 (д, 2 H), 1,23 - 1,28 (м, 6 H).



Стадия 3: Синтез 3-(((бензилокси)карбонил)(метил)амино)-2,2-диметилпропановой кислоты

К холодному раствору 3-(((бензилокси)карбонил)амино)-2,2-диметилпропановой кислоты (1 экв.) в ТГФ добавили гидрид натрия [60 масс. % дисперсия в минеральном масле] (10 экв.). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 минут. К указанной смеси добавили метилйодид (10 экв.). Смесь оставили нагреваться до 23 °C и перемешивали в течение 24 часов. Смесь вылили на лед и подкислили до pH 1. Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром, а органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением маслянистого вещества. Маслянистое вещество очистили хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 80% этилацетата в гексанах) с получением 3-(((бензилокси)карбонил)(метил)амино)-2,2-диметилпропановой кислоты (686 мг, выход 69%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,36 - 7,39 (м, 4 H), 7,32 - 7,35 (м, 1 H), 5,13 (с, 2 H), 3,53 - 3,60 (м, 2 H), 2,96 (ш с, 3 H), 1,18 - 1,26 (м, 6 H).



Стадия 4: Синтез 2,2-диметил-3-(метиламино)пропановой кислоты гидрохлорида

Раствор, содержащий 3-(((бензилокси)карбонил)(метил)амино)-2,2-диметилпропановую кислоту (1 экв.) в метаноле, гидрировали в аппарате гидрирования (0,7 мл/мин., катализатор: 10% Pd/C, 70 °C). Полученную смесь обработали раствором HCl [1,25 M в этаноле] и концентрировали под вакуумом с получением 2,2-диметил-3-(метиламино)пропановой кислоты гидрохлорида (569 мг, выход 100%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 3,09 (с, 2 H), 2,69 - 2,74 (м, 3 H), 1,25 - 1,31 (м, 6 H).

Стадия 5: Синтез Соединения I-383

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2,2-диметил-3-(метиламино)пропановую кислоту (в виде соли HCl, 4 экв.), использовали 8 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 80 °C в виде раствора в диоксане/воде (3:1) в течение 24 часов. При выделении продукта в качестве растворителя использовали этилацетат. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле (градиент от

0 до 60% этилацетата в гексанах) с получением желаемого соединения, **Соединения I-383** (38 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 12,51 (ш с, 1 H), 9,10 (д, 1 H), 8,25 (д, 1 H), 7,49 (с, 1 H), 7,30 - 7,37 (м, 1 H), 7,18 - 7,25 (м, 2 H), 7,11 (тд, 1 H), 6,92 (т, 1 H), 5,88 (с, 2 H), 3,96 (с, 2 H), 3,33 (с, 3 H), 1,13 (с, 6 H).

Соединение I-384

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (1*RS*,2*SR*,3*RS*,4*SR*)-3-амино-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновую кислоту (т.е. рацемическую, 4 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 80 °C в виде раствора в диоксане/воде (3:1) в течение 24 часов. При выделении продукта в качестве растворителя использовали этилацетат. Полученное твердое вещество промыли метанолом и диэтиловым эфиром, собрали фильтрацией и высушили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-384** (43 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 12,40 (ш с, 1 H), 9,10 (д, 1 H), 8,23 (д, 1 H), 7,54 (с, 1 H), 7,30 - 7,36 (м, 1 H), 7,20 - 7,25 (м, 2 H), 7,09 - 7,13 (м, 1 H), 6,94 (д, 1 H), 6,83 - 6,87 (м, 1 H), 5,89 (с, 2 H), 4,86 (т, 1 H), 4,72 (д, 1 H), 4,47 (д, 1 H), 3,10 (д, 1 H), 1,53 - 1,68 (м, 4 H).

Соединение I-436

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-аминоэтансульфонамид, использовали 3 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 65 °C в течение 24 часов в виде раствора в диоксане. Смесь разбавили в этилацетате и промыли насыщенным раствором хлорида аммония. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением твердого вещества. Твердое вещество очистили хроматографией на силикагеле (градиент 0 - 100% этилацетата в гексанах) с получением желаемого соединения, **Соединения I-436** (26 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,77 (д, 1 H), 8,12 (д, 1 H), 7,50 (с, 1 H), 7,25 - 7,32 (м, 1 H), 7,03 - 7,14 (м, 2 H), 6,90 (д, 1 H), 6,82 - 6,88 (м, 1 H), 5,98 (с, 2 H), 4,07 - 4,15 (м, 5 H), 3,47 (т, 2 H).

Соединение I-385

К раствору уксусной кислоты (10 экв.) в ДМФА добавили CDI (10 экв.). Смесь перемешивали при 45 °C в течение 30 минут. К полученной смеси добавили **Соединение I-436** и DBU (10 экв.). Смесь перемешивали при 23 °C в течение 3 дней. Смесь разбавили в этилацетате и промыли 1 н. раствором HCl. Органический слой высушили, отфильтровали

и выпарили с получением маслянистого вещества. Маслянистое вещество очистили хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 10% метанола в дихлорметане) с получением желаемого соединения, **Соединения I-385** (8,2 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,10 (д, 1 H), 8,24 (д, 1 H), 7,55 (с, 1 H), 7,30 - 7,37 (м, 1 H), 7,17 - 7,26 (м, 2 H), 7,11 (т, 1 H), 6,86 (т, 1 H), 5,90 (с, 2 H), 3,75 - 3,87 (м, 4 H), 1,99 (с, 3 H).

Соединение I-387

Указанное в заголовке соединение синтезировали в 3 стадии:

Стадия 1: Синтез *трет*-бутил-(1-(5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-

1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил)карбамата (Соединение I-21)

Указанное промежуточное соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-(*трет*-бутоксикарбониламино)азетидин, использовали 3 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 80 °C в виде раствора в диоксане/воде (3:1) в течение 24 часов. При выделении продукта в качестве растворителя использовали этилацетат. Органический слой высушили, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением желаемого промежуточного соединения, *трет*-бутил-(1-(5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил)карбамата (480 мг, выход 100%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,09 (д, 1 H), 8,28 (д, 1 H), 7,65 (д, 1 H), 7,53 (с, 1 H), 7,29 - 7,35 (м, 1 H), 7,20 - 7,25 (м, 2 H), 7,08 - 7,12 (м, 1 H), 6,81 (т, 1 H), 5,91 (с, 2 H), 4,49 (ш с, 3 H), 4,12 (ш с, 2 H), 1,40 (с, 9 H).

Стадия 2: Синтез 1-(5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-

1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)азетидин-3-амина (Соединение I-40)

Смесь *трет*-бутил-(1-(5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-

1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил)карбамата (1 экв.) и ТФК (10 экв.) в дихлорметане перемешивали при 23 °C в течение 24 часов. Смесь концентрировали in vacuo. Полученное маслянистое вещество обработали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Образовавшийся осадок собрали и высушили in vacuo. Органический слой также высушили, отфильтровали и выпарили с получением 1-(5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-

ил)пиримидин-4-ил)азетидин-3-амина (116 мг (суммарно), выход 36%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,81 - 8,83 (м, 1 H) 8,32 (д, 1 H) 7,52 - 7,55 (м, 1 H) 7,27 - 7,34 (м, 1 H) 7,02 - 7,14 (м, 2 H) 6,89 - 6,95 (м, 2 H) 6,00 (с, 2 H) 4,84 - 4,88 (м, 2 H) 4,55 (д, 2 H) 4,35 - 4,42 (м, 1 H).

Стадия 3: Синтез Соединения I-387

К белой суспензии, содержащей 1-(5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H

-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)азетидин-3-амин (1 экв.) и пиридин (10 экв.) в ТГФ, добавили трифторметансульфоновый ангидрид (2 экв.). Смесь перемешивали при 23 °C в течение 30 минут. Смесь разбавили этилацетатом и промыли 1 н. раствором HCl. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением маслянистого вещества. Маслянистое вещество очистили хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 80% этилацетата в гексанах) с получением желаемого соединения, **Соединения I-387** (61 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 10,10 (д, 1 H), 9,08 (д, 1 H), 8,30 (д, 1 H), 7,52 (с, 1 H), 7,30 - 7,36 (м, 1 H), 7,16 - 7,27 (м, 2 H), 7,10 (т, 1 H), 6,81 (т, 1 H), 5,90 (с, 2 H), 4,71 - 4,83 (м, 1 H), 4,52 - 4,63 (м, 2 H), 4,27 (дд, 2 H).

Соединение I-388

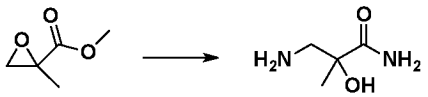
К холодной суспензии 1-(5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-

пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)азетидин-3-амина (полученного на 2 стадии способа получения **Соединения I-387**, 1 экв.) и пиридина (4 экв.) в дихлорметане при –78 °C добавили трифторметансульфоновый ангидрид (2 экв.). Смесь перемешивали при –78 °C в течение 2 часов. Затем ее убрали с бани из сухого льда и ацетона и нагрели до 23 °C. Перемешивание продолжали при 23 °C в течение еще 1 часа. Смесь погасили метанолом и концентрировали in vacuo. Остаток растворили в этилацетате и промыли 1 н. раствором HCl. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением маслянистого вещества. Маслянистое вещество очистили хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 100% этилацетата в гексанах) и перекристаллизовали выделенный материал из смеси диэтилового эфира и метанола с получением желаемого соединения, **Соединения I-388** (90 мг, выход 19%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,10 (д, 1 H), 8,35 (ш с, 1 H), 7,57 (ш с, 1 H), 7,31 - 7,37 (м, 1 H), 7,19 - 7,28 (м, 2 H), 7,11 (т, 1 H), 6,82 (т, 1 H), 5,92 (с, 2 H), 4,67 (ш с, 2 H), 4,61 (ш с, 1 H), 4,22 (ш с, 2 H).

Соединение I-389

Указанное в заголовке соединение синтезировали в 2 стадии:



Стадия 1: Синтез 3-амино-2-гидрокси-2-метилпропанамида

Смесь аммиака [7 М в метаноле] (20 экв.) и метил-2-метилглицидата (1 экв.) перемешивали в закрытой пробирке при 80 °С в течение 24 часов. Смесь концентрировали in vacuo с получением 3-амино-2-гидрокси-2-метилпропанамида (731 мг, выход 100%) в виде прозрачного маслянистого вещества, которое при стоянии при 23 °С превратилось в белое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 2,90 - 2,96 (м, 1 H) 2,60 - 2,66 (м, 1 H) 1,32 - 1,35 (м, 3 H).

Стадия 2: Синтез Соединения I-389

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-амино-2-гидрокси-2-метилпропанамид (4 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 80 °С в виде раствора в диоксане/воде (3:1) в течение 24 часов. Смесь разбавили в этилацетате и промыли водой. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением твердого вещества. Твердое вещество очистили хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 5% метанола в дихлорметане) с получением желаемого соединения, **Соединения I-389** (78 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 8,23 (д, 1 H), 7,50 (с, 1 H), 7,30 - 7,35 (м, 2 H), 7,27 (т, 1 H), 7,25 - 7,29 (м, 1 H), 7,20 - 7,24 (м, 3 H), 7,10 (тд, 1 H), 6,86 (т, 1 H), 5,94 (с, 1 H), 5,89 (с, 2 H), 3,75 (дд, 1 H), 3,59 (дд, 1 H), 1,28 (с, 3 H).

Соединение I-390

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали *трет*-бутил-*N*-(2-аминоэтил)карбамат (4 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 85 °С в виде раствора в диоксане/воде (3:1) в течение 3 часов. При выделении продукта в качестве растворителя использовали этилацетат. Органические слои высушили, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-390** (200 мг, выход 75%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,13 (с, 1 H), 8,30 (д, 1 H), 7,71 (с, 1 H), 7,31 - 7,37 (м, 1 H), 7,19 - 7,26 (м, 2 H), 7,11 (т, 1 H), 6,98 (т, 1 H), 6,86 (т, 1 H), 5,92 (с, 2 H), 3,50 - 3,59 (м, 3 H), 3,25 (к, 2 H), 1,31 - 1,37 (м, 9 H).

Соединение I-391

Смесь **Соединения I-390** (1 экв.) и HCl [4,0 M в 1,4-диоксане] (50 экв.) перемешивали при 23 °C в течение 24 часов. Смесь концентрировали in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-391** (в виде соли HCl, 157 мг, выход 100%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,11 (с, 1 H), 8,31 (ш с, 1 H), 7,73 (ш с, 1 H), 7,26 - 7,38 (м, 2 H), 7,21 - 7,26 (м, 1 H), 7,11 (т, 1 H), 6,83 (т, 1 H), 5,91 (с, 2 H), 3,74 (ш с, 2 H), 3,07 - 3,15 (м, 2 H).

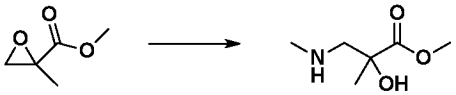
Соединение I-392

Смесь, содержащую **Соединение I-391**(1 экв.), DBU (2,0 экв.), триэтиламин (2 экв.) и N-фенил-бис(трифторметансульфонимид) (1,2 экв.) в ацетонитриле перемешивали при 23 °C в течение 24 часов. Смесь концентрировали in vacuo. Полученный остаток разбавили в этилацетате и промыли водой. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением маслянистого вещества. Маслянистое вещество очистили хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 100% этилацетата в гексанах). После перекристаллизации очищенного материала получили желаемое соединение, **Соединение I-392** (123 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,56 (с, 1 H), 9,11 (д, 1 H), 8,22 (д, 1 H), 7,87 (т, 1 H), 7,51 (с, 1 H), 7,30 - 7,35 (м, 1 H), 7,20 - 7,24 (м, 1 H), 7,08 - 7,13 (м, 2 H), 6,83 - 6,87 (м, 1 H), 5,89 (с, 2 H), 3,60 (к, 2 H), 3,46 (д, 2 H).

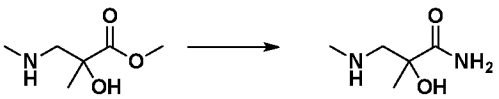
Соединение I-393

Указанное в заголовке соединение синтезировали в 3 стадии:



Стадия 1: Синтез метил-2-гидрокси-2-метил-3-(метиламино)пропаноата

Смесь метанамина [2,0 M в ТГФ] (1,3 экв.) и метил-2-метилглицидата (1 экв.) в этаноле нагревали до 80 °C в течение 24 часов. Смесь концентрировали с получением метил-2-гидрокси-2-метил-3-(метиламино)пропаноата (2,26 г) в виде прозрачного маслянистого вещества. Смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.



Стадия 2: Синтез 2-гидрокси-2-метил-3-(метиламино)пропанамида

Смесь метил-2-гидрокси-2-метил-3-(метиламино)пропаноата (1 экв.) и аммиака [7,0 M в метаноле] (5 экв.) нагревали до 85 °C в закрытой пробирке в течение 24 часов.

Смесь концентрировали с получением 2-гидрокси-2-метил-3-(метиламино)пропанамида в виде густого маслянистого вещества. Указанный материал использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 3: Синтез Соединения I-393

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-гидрокси-2-метил-3-(метиламино)пропанамид (4 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 85 °C в виде раствора в диоксане/воде (3:1) в течение 24 часов. Смесь охладили до 23 °C, а образовавшийся белый осадок собрали фильтрацией, промыли диэтиловым эфиром и высушили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-393** (45 мг, выход 11% на стадии 3) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,09 (д, 1 H), 8,21 (д, 1 H), 7,52 (с, 1 H), 7,27 - 7,36 (м, 2 H), 7,19 - 7,26 (м, 1 H), 7,10 (т, 1 H), 6,88 (т, 1 H), 5,88 (с, 2 H), 4,11 (д, 1 H), 3,72 (д, 1 H), 3,26 (д, 3 H), 1,25 (с, 3 H).

Соединение I-394

Указанное в заголовке соединение синтезировали в 3 стадии:

Стадия 1: Синтез *трет*-бутил-3-((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)азетидин-1-карбоксилата

Указанное промежуточное соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали *трет*-бутил-3-аминоазетидин-1-карбоксилат (4 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 80 °C в виде раствора в диоксане/воде (3:1) в течение 24 часов. При выделении продукта в качестве растворителя использовали этилацетат. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением *трет*-бутил-3-((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)азетидин-1-карбоксилата (505 мг, выход 100%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,10 (д, 1 H), 8,45 (ш с, 1 H), 8,36 (д, 1 H), 8,27 (д, 1 H), 7,53 - 7,57 (м, 1 H), 7,30 - 7,37 (м, 1 H), 7,19 - 7,28 (м, 1 H), 7,11 (т, 1 H), 6,83 - 6,91 (м, 1 H), 5,90 (с, 2 H), 4,81 - 4,90 (м, 1 H), 4,21 (ш с, 2 H), 3,92 (дд, 2 H), 1,36 - 1,41 (м, 9 H).

Стадия 2: Синтез *N*-(азетидин-3-ил)-5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-

1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина гидрохлорида

Смесь *трет*-бутил-3-((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)азетидин-1-карбоксилата (1 экв.) и хлороводорода

[4,0 М в 1,4-диоxane] (10 экв.) перемешивали при 23 °С в течение 4 часов. Смесь концентрировали in vacuo с получением *N*-(азетидин-3-ил)-5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-

5-(изоксазол-3-ил)-1Н-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина (в форме соли HCl, 450 мг, выход 100%) в виде белого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,13 - 9,16 (м, 1 Н), 8,40 - 8,49 (м, 1 Н), 7,62 - 7,70 (м, 1 Н), 7,32 - 7,39 (м, 1 Н), 7,28 (дд, 1 Н), 7,21 - 7,25 (м, 1 Н), 7,12 (тд, 1 Н), 6,89 (т, 1 Н), 5,93 (с, 2 Н), 4,95 - 5,02 (м, 1 Н), 4,26 - 4,35 (м, 3 Н), 4,17 - 4,25 (м, 2 Н).

Стадия 3: Синтез Соединения I-394

К холодной смеси *N*-(азетидин-3-ил)-5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-

1Н-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина гидрохлорида (1 экв.), триэтиламина (3 экв.) и пиридина (245 мкл, 3 экв.) в дихлорметане при –78 °С добавили трифторметансульфоновый ангидрид (4 экв.). Смесь перемешивали при –78 °С в течение 2 часов, затем нагрели до 23 °С. Затем смесь обработали 1 н. раствором HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением маслянистого вещества. Маслянистое вещество очистили хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 30% этилацетата в гексанах) с получением желаемого соединения, **Соединения I-394**(90 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,83 (д, 1 Н), 8,32 (д, 1 Н), 7,62 (с, 1 Н), 7,29 - 7,34 (м, 1 Н), 7,05 - 7,13 (м, 2 Н), 6,96 - 7,00 (м, 2 Н), 6,03 (с, 2 Н), 4,98 (ш с, 2 Н), 4,74 - 4,83 (м, 1 Н), 4,53 (ш с, 2 Н).

Соединение I-395

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (1*R*,2*S*)-(+)-*цис*-1-амино-2-инданол (4 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 80 °С в виде раствора в диоксане/воде (3:1) в течение 3 часов. При выделении продукта в качестве растворителя использовали этилацетат. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-50% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-395** (4 мг, выход 27%) в виде твердого вещества кремового цвета.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,07 (д, 1 Н), 8,28 (д, 1 Н), 7,55 (с, 1 Н), 7,30 - 7,37 (м, 2 Н), 7,26 - 7,29 (м, 1 Н), 7,13 - 7,25 (м, 5 Н), 7,10 (тд, 1 Н), 6,80 - 6,87 (м, 1 Н), 5,89 (с, 2 Н), 5,75 (дд, 1 Н), 5,27 (д, 1 Н), 4,60 (д, 1 Н), 3,15 (дд, 1 Н), 2,93 (дд, 1 Н).

Соединение I-396

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-(трифторметил)азетидин-3-ол (3 экв.), использовали 3 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 80 °C в виде раствора в диоксане/воде (3:1) в течение 3 часов. При выделении продукта в качестве растворителя использовали этилацетат. Органический слой высушили, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением твердого вещества, которое промыли минимальным количеством метанола и диэтилового эфира и высушили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-396** (57 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,09 (д, 1 H), 8,37 (д, 1 H), 7,57 (с, 2 H), 7,30 - 7,36 (м, 1 H), 7,19 - 7,26 (м, 2 H), 7,10 (тд, 1 H), 6,82 (т, 1 H), 5,91 (с, 2 H), 4,52 (д, 2 H), 4,30 (д, 2 H).

Соединение I-397

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-(аминометил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ол (3 экв.), использовали 3 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 80 °C в виде раствора в диоксане/воде (3:1) в течение 24 часов. При выделении продукта в качестве растворителя использовали этилацетат. Органический слой высушили, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-397** (30 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,80 (д, 1 H), 8,20 (д, 1 H), 7,57 (с, 1 H), 7,24 - 7,32 (м, 1 H), 7,02 - 7,13 (м, 2 H), 6,87 - 6,97 (м, 2 H), 5,99 (с, 2 H), 3,74 - 3,80 (м, 6 H), 1,76 - 1,85 (м, 2 H), 1,59 (д, 2 H).

Соединение I-398

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-амино-4,4-дифторбутановую кислоту (3 экв.), использовали 3 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 80 °C в виде раствора в диоксане/воде (4:1) в течение 24 часов. При выделении продукта в качестве растворителя использовали этилацетат. Органический слой высушили, отфильтровали и концентрировали in vacuo в получением твердого вещества, которое промыли минимальным количеством метанола и диэтилового эфира и высушили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-398** (123 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,10 (д, 1 H), 8,29 (д, 1 H), 8,12 (д, 1 H), 7,42 (с, 1 H), 7,32 (д, 1 H), 7,18 - 7,24 (м, 1 H), 7,16 (д, 1 H), 7,10 (т, 1 H), 6,85 (т, 1 H), 6,09 - 6,37 (м, 2 H), 5,87 (с, 2 H), 4,85 (д, 1 H), 4,04 (с, 1 H).

Соединение I-399

К суспензии **Соединения I-398** (1 экв.) в ТГФ добавили алюмогидрид лития [1,0 М раствор в ТГФ] (3 экв.). Смесь перемешивали при 23 °C еще 24 часа. Смесь погасили водой, затем 15% раствором NaOH, затем водой. Смесь разбавили этилацетатом и промыли 1 н. раствором HCl. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением маслянистого вещества. Маслянистое вещество очистили хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 100% этилацетата в гексанах) с получением желаемого соединения, **Соединения I-399** (23 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,75 (д, 1 H), 8,08 (д, 1 H), 7,43 (с, 1 H), 7,23 - 7,30 (м, 1 H), 7,06 - 7,12 (м, 1 H), 7,03 (т, 1 H), 6,87 - 6,89 (м, 1 H), 6,81 (т, 1 H), 6,05 - 6,21 (м, 1 H), 5,93 - 5,98 (м, 2 H), 4,71 (дк, 1 H), 3,63 - 3,75 (м, 2 H), 2,18 - 2,35 (м, 2 H).

Соединение I-400

Смесь 2,2-бис(трифторметил)-2-гидроксиуксусной кислоты (1,5 экв.) и CDI (1,5 экв.) в ТГФ кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Одной порцией добавили 2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амин (промежуточное соединение, описанное ранее в публикации заявки на патент WO2012/3405 A1) (1 экв.). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. Затем ее охладили до 23 °C, разбавили в этилацетате и промыли 1 н. раствором HCl. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением маслянистого вещества. Маслянистое вещество очистили хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 80% этилацетата в гексанах) с получением желаемого соединения, **Соединения I-400** (111 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,79 - 8,82 (м, 1 H), 8,75 - 8,77 (м, 1 H), 8,07 - 8,10 (м, 1 H), 7,54 - 7,56 (м, 1 H), 7,22 - 7,31 (м, 1 H), 6,99 - 7,12 (м, 2 H), 6,86 - 6,93 (м, 2 H), 5,95 - 6,00 (м, 2 H).

Соединение I-401

Указанное в заголовке соединение синтезировали в 2 стадии:

Стадия 1: Синтез (*S*)-4-((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-метокси-5-оксопентановой кислоты

Указанное промежуточное соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали метиловый эфир L-глутамина (4 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 80 °C в виде раствора в диоксане/воде (3:1) в течение 24 часов. Смесь концентрировали под вакуумом. Полученное твердое вещество промыли диэтиловым эфиром и водой и собрали фильтрацией, и высушили in vacuo с получением (*S*)-4-((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-метокси-5-оксопентановой кислоты (274 мг, выход 69%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,76 - 8,78 (м, 1 H) 8,15 (д, 1 H) 7,37 (с, 1 H) 7,23 - 7,31 (м, 2 H) 6,99 - 7,13 (м, 2 H) 6,84 (т, 1 H) 5,94 - 5,99 (м, 2 H) 3,73 (с, 1 H) 3,34 (с, 3 H) 2,29 - 2,43 (м, 2 H) 2,12 - 2,24 (м, 2 H).

Стадия 2: Синтез Соединения I-401

К раствору (*S*)-4-((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-метокси-5-оксопентановой кислоты (1 экв.) в ТГФ добавили оксалилхлорид (1,5 экв.) и каплю ДМФА. Смесь перемешивали при 23 °C в течение 30 минут. Затем ее кипятили с обратным холодильником в течение 30 минут. Смесь охладили до 23 °C, разбавили этилацетатом и промыли 1 н. раствором HCl. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением маслянистого вещества. Маслянистое вещество очистили хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 50% этилацетата в гексанах) с получением желаемого соединения, **Соединения I-401** (81 мг, выход 33%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,76 - 8,78 (м, 1 H), 8,71 - 8,74 (м, 1 H), 7,32 - 7,35 (м, 1 H), 7,23 - 7,30 (м, 1 H), 7,06 - 7,12 (м, 1 H), 7,00 - 7,05 (м, 1 H), 6,81 - 6,90 (м, 2 H), 5,94 (с, 2 H), 5,10 (дд, 1 H), 3,75 (с, 3 H), 2,59 - 2,80 (м, 3 H), 2,23 - 2,33 (м, 1 H).

Соединение I-403

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-амино-3,3,3-трифторпропановую кислоту (3 экв.), использовали 3 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 70 °C в течение 24 часов в виде раствора в диоксане/воде (3:1). При выделении продукта в качестве растворителя использовали этилацетат. Органический слой высушили, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением твердого вещества, который промыли минимальным количеством метанола и диэтилового эфира и высушили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-403** (71 мг, выход 17%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,76 (д, 1 H), 8,27 (д, 1 H), 7,48 - 7,51 (м, 1 H), 7,24 - 7,31 (м, 1 H), 7,07 - 7,13 (м, 1 H), 7,00 - 7,06 (м, 1 H), 6,92 (д, 1 H), 6,80 (т, 1 H), 6,10 - 6,16 (м, 1 H), 5,98 (с, 2 H).

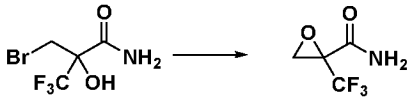
Соединение I-404

К суспензии **Соединения I-403** (1 экв.) в ТГФ добавили алюмогидрид лития [1,0 М раствор в ТГФ] (2 экв.). Смесь перемешивали при 23 °C в течение 1 часа. Смесь погасили водой, затем 15% раствором NaOH, затем водой. Смесь разбавили этилацетатом и промыли 1 н. раствором HCl. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением твердого вещества. Твердое вещество очистили хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 50% этилацетата в гексанах) с получением желаемого соединения, **Соединения I-404** (19 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,75 - 8,77 (м, 1 H), 8,21 (д, 1 H), 7,46 - 7,48 (м, 1 H), 7,24 - 7,31 (м, 1 H), 7,06 - 7,14 (м, 1 H), 7,03 (т, 1 H), 6,89 - 6,94 (м, 1 H), 6,79 (т, 1 H), 5,97 (д, 2 H), 5,47 - 5,54 (м, 1 H), 3,87 - 4,01 (м, 2 H).

Соединение I-405

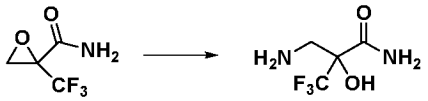
Указанное в заголовке соединение синтезировали в 3 стадии:



Стадия 1: Синтез 2-(трифторметил)оксиран-2-карбоксамида

К раствору 2-(бромметил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида (1 экв.) в ацетоне добавили карбонат калия (2 экв.). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь концентрировали in vacuo. Полученный остаток разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением 2-(трифторметил)оксиран-2-карбоксамида (1,44 г, выход 76%) в виде желтого смолистого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 3,17 (дд, 2 H).



Стадия 2: Синтез 2-(аминометил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида

Смесь аммиака [7 М в метаноле] (10 экв.) и 2-(трифторметил)оксиран-2-карбоксамида (1 экв.) перемешивали в закрытой пробирке при 80 °C в течение 24 часов. Смесь концентрировали in vacuo с получением 2-(аминометил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида (1,3 г, выход 84%) в виде коричневого смолистого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,01 - 3,11 (м, 1 H), 2,84 (д, 1 H).

Стадия 3: Синтез Соединения I-405

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-(аминометил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид (4 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 90 °C в течение 24 часов в виде раствора в диоксане/воде (3:1). Смесь разбавили в этилацетате и промыли водой. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением твердого вещества. Твердое вещество очистили хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 80% этилацетата в гексанах) с получением желаемого соединения, **Соединения I-405** (262 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,08 - 9,13 (м, 1 H), 8,33 (д, 1 H), 7,49 - 7,55 (м, 1 H), 7,28 - 7,37 (м, 1 H), 7,17 - 7,25 (м, 2 H), 7,10 (т, 1 H), 6,98 (т, 1 H), 5,86 - 5,92 (м, 2 H), 3,92 - 4,04 (м, 2 H).

Соединение I-406

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-метилпиперидин-3-карбоновую кислоту (в виде соли HCl, 1,7 экв.) и нагревали содержимое до 100 °C в течение 19 часов. Реакционную смесь подкислили до pH 3 при помощи 1 н. раствора HCl, а полученное твердое вещество собрали вакуумной фильтрацией с получением желаемого соединения, **Соединения I-406** (95 мг, выход 94%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,75 (д, 1 H), 8,10 (д, 1 H), 7,40 (с, 1 H), 7,26 (прибл. к, 1 H), 7,09 (дд, 1 H), 7,03 (прибл. т, 1 H), 6,91 (д, 1 H), 6,81 (прибл. т, 1 H), 5,95 (с, 2 H), 4,58 (д, 1 H), 4,39 (ш д, 1 H), 3,43 (м, 1 H), 3,41 (д, 1 H), 2,24 (м, 1 H), 1,77 (м, 2 H), 1,61 (м, 1 H), 1,23 (с, 3 H).

Соединение I-407

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-аминоэтанол (10 экв.), триэтиламин не использовали и нагревали содержимое до 100 °C в течение 40 минут. Реакционную смесь подкислили до pH 3 при помощи 1 н. раствора HCl, а полученное твердое вещество собрали вакуумной фильтрацией с получением желаемого соединения, **Соединения I-407** (57 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,08 (д, 1 H), 8,17 (д, 1 H), 7,61 (прибл. т, 1 H), 7,50 (с, 1 H), 7,33 (прибл. к, 1 H), 7,24 (д, 1 H), 7,22 (прибл. т, 1 H), 7,10 (прибл. т, 1 H), 6,82 (прибл. т, 1 H), 5,89 (с, 2 H), 4,78 (т, 1 H), 3,58 (м, 4 H).

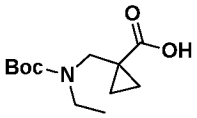
Соединение I-408

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-аминопропан-1-ол (10 экв.), триэтиламин не использовали и нагревали содержимое до 100 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь подкислили до pH 3 при помощи 1 н. раствора HCl, а полученное твердое вещество собрали вакуумной фильтрацией с получением желаемого соединения, **Соединения I-408** (26 мг, выход 37%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,08 (д, 1 H), 8,16 (д, 1 H), 7,66 (прибл. т, 1 H), 7,49 (с, 1 H), 7,32 (прибл. к, 1 H), 7,23 (д, 1 H), 7,21 (м, 1 H), 7,10 (прибл. т, 1 H), 6,83 (прибл. т, 1 H), 5,89 (с, 2 H), 4,54 (т, 1 H), 3,51 (м, 4 H), 1,75 (прибл. квинтет, 2 H).

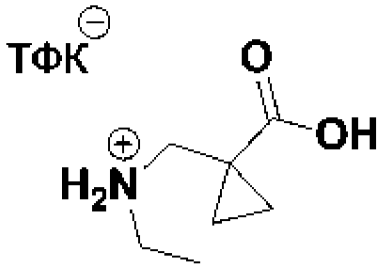
Соединение I-409

Указанное в заголовке соединение синтезировали в 2 стадии:



Стадия 1. Синтез 1-(((*трет*-бутоксикарбонил)(этил)амино)метил)циклопропанкарбоновой кислоты

Раствор 1-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)циклопропанкарбоновой кислоты в ТГФ при 0 °C обработали йодэтаном (10 экв.), затем гидридом натрия (60% масс./масс. в минеральном масле, 10 эквивалентов, добавляли 6 порциями). Спустя 2 дня реакционную смесь осторожно погасили водой и промыли этилацетатом. Водный слой подкислили до pH 3 при помощи 3 н. раствора HCl и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo с получением 1-(((*трет*-бутоксикарбонил)(этил)амино)метил)циклопропанкарбоновой кислоты (выход 92%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.



Стадия 2. Синтез *N*-((1-карбоксициклопропил)метил)этанаминия трифторацетата

Раствор 1-(((*трет*-бутоксикарбонил)(этил)амино)метил)циклопропанкарбоновой кислоты в дихлорметане обработали трифторуксусной кислотой (30 экв.) Спустя 2 часа реакционную смесь концентрировали in vacuo с получением *N*-((1-карбоксициклопропил)метил)этанаминия трифторацетата (выход >99%) в виде темно-желтого маслянистого вещества, которое использовали без дополнительной обработки.

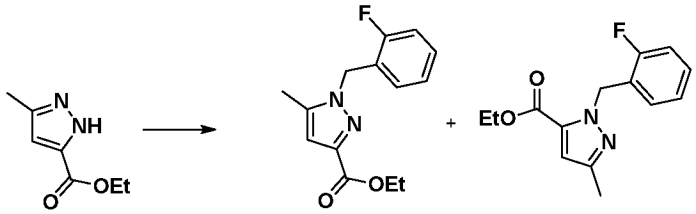
Стадия 3: Синтез Соединения I-409

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали *N*-((1-карбоксициклопропил)метил)этанаминия трифторацетат (1,5 экв.) и нагревали содержимое до 100 °C в течение 3 дней. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 20-70% ацетонитрила в воде с 0,1% ТФК) с получением желаемого продукта, **Соединения I-409** (86 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,82 (д, 1 H), 8,28 (д, 1 H), 7,52 (с, 1 H), 7,30 (прибл. к, 1 H), 7,10 (м, 1 H), 7,06 (прибл. т, 1 H), 6,97 (д, 1 H), 6,96 (м, 1 H), 6,00 (с, 2 H), 4,30 (с, 2 H), 4,00 (к, 2 H), 1,41 (к, 2 H), 1,37 (т, 3 H), 1,16 (к, 2 H).

Соединение I-410

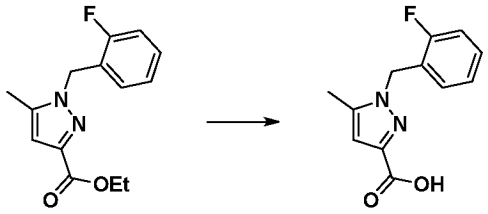
Указанное в заголовке соединение синтезировали в 5 стадий:



Желаемый изомер

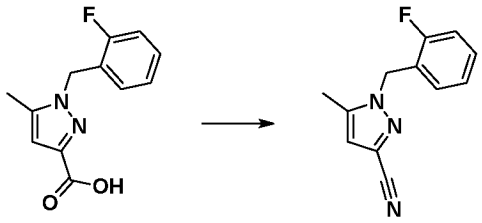
Стадия 1: Синтез этил-1-(2-фторбензил)-5-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксилата

К этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилату в ДМФА добавили гидрид натрия (60 масс. % в минеральном масле, 1,2 экв.). Спустя 10 минут добавили 2-фторбензилбромид (1,2 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 20 часов. Добавили воду и экстрагировали полученную смесь этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. В результате очистки хроматографией на силикагеле (градиент 10-40% этилацетата в гексанах) получили этил-1-(2-фторбензил)-5-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксилат (выход 79%) и этил-1-(2-фторбензил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат (выход 9%).



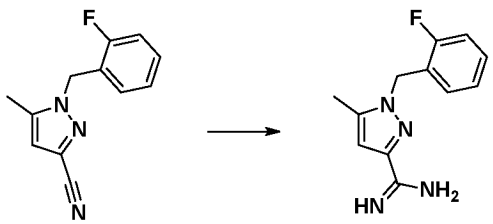
Стадия 2: Синтез 1-(2-фторбензил)-5-метил-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты

К раствору этил-1-(2-фторбензил)-5-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксилата в ТГФ/МеОН/воде (отношение 3:1:1) добавили гидрат гидроксида лития (1,5 экв.). Спустя 23 часа летучие органические вещества удалили in vacuo и подкислили полученную смесь до pH 3 при помощи 1 н. раствора HCl. 1-(2-Фторбензил)-5-метил-1*H*-пиразол-3-карбоновую кислоту собрали вакуумной фильтрацией (выход 92%).



Стадия 3: Синтез 1-(2-фторбензил)-5-метил-1*H*-пиразол-3-карбонитрила

К суспензии 1-(2-фторбензил)-5-метил-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты, 2-метилпропан-2-амина (3 экв.) и триэтиламина (2 экв.) в этилацетате добавили *н*-пропилфосфоновый ангидрид (Т3Р, 50 масс. % раствор в этилацетате, 3 экв.). Полученный желтый раствор нагревали при 65 °C в течение 2,5 часов. Растворитель удалили in vacuo. Добавили фосфорилтрихлорид (12 экв.) и перемешивали полученную смесь при 70 °C в течение 1 часа 40 минут. Реакционную смесь погасили, осторожно вылив в смесь воды и льда, нейтрализовали до pH 7 добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. В результате очистки хроматографией на силикагеле (градиент 10% этилацетата в гексанах) получили 1-(2-фторбензил)-5-метил-1*H*-пиразол-3-карбонитрил (выход 49%).



Стадия 4: Синтез 1-(2-фторбензил)-5-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксимидамида

Раствор 1-(2-фторбензил)-5-метил-1*H*-пиразол-3-карбонитрила в метаноле обработали метоксидом натрия (25 масс. % раствор в MeOH, 5 экв.) и перемешивали в течение 24 часов. Добавили хлорид аммония (10 эквивалентов). Спустя 26 часов реакционную смесь концентрировали in vacuo и разделили между полунасыщенным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. Неочищенный продукт содержал примеси исходного материала из-за неполноты протекания реакции. Указанный материал снова подвергли тем же условиям с получением 1-(2-фторбензил)-5-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксимидамида (выход 92%).

Стадия 5: Синтез Соединения I-410

Суспензию 1-(2-фторбензил)-5-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксимидамида обработали (*Z*)-3-этокси-2-фтор-3-оксопроп-1-ен-1-олятом натрия (см., например, общий способ A, Стадия 4, 3,0 экв.) и нагревали при 90 °C в течение 1 часа. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь нейтрализовали добавлением HCl (1,25 M раствор в EtOH). Полученную желто-коричневую суспензию концентрировали in vacuo. Остаток разделили между дихлорметаном и водой и выполнили обратную экстракцию водного слоя дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. После растирания с дихлорметаном получили указанное в заголовке соединение (206 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,9 (ш с, 1 H), 8,07 (ш с, 1 H), 7,38 (прибл. к, 1 H), 7,25 (м, 1 H), 7,18 (прибл. т, 1 H), 7,11 (м, 1 H), 6,72 (с, 1 H), 5,44 (с, 2 H), 2,30 (с, 3 H).

Соединение I-411

Указанное в заголовке соединение синтезировали в 2 стадии:

Стадия 1: Синтез 4-хлор-5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидина

Указанное промежуточное соединение получили по способу, описанному для синтеза **Промежуточного соединения 1**, за исключением того, что в качестве исходного пиримидона использовали **Соединение I-410**. Получили грязновато-белое твердое вещество (210 мг, выход 96%) и использовали содержимое без дополнительной очистки.

Стадия 2: Синтез Соединения I-411

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 1-((метиламино)метил)циклопропанкарбоновую кислоту (в виде соли HCl). Реакционную смесь подкислили до pH 3 и собрали полученный осадок вакуумной фильтрацией с

получением желаемого соединения, **Соединения I-411** (48 мг, выход 93%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,3 (с, 1 H), 8,16 (д, 1 H), 7,36 (прибл. к, 1 H), 7,25 (м, 1 H), 7,17 (прибл. т, 1 H), 6,99 (прибл. т, 1 H), 6,61 (с, 1 H), 5,38 (с, 2 H), 3,97 (с, 2 H), 3,22 (д, 3 H), 2,29 (с, 3 H), 1,13 (м, 2 H), 1,01 (м, 2 H).

Соединение I-412

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (*2R,3S*)-3-метилпиперидин-2-карбоновую кислоту и нагревали содержимое до 100 °C в течение 20 часов. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 25-80% ацетонитрила в воде с 0,1% ТФК) с получением желаемого соединения, **Соединения I-412** (12 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,33 (д, 1 H), 7,36 (прибл. к, 1 H), 7,15 (м, 2 H), 7,06 (прибл. т, 1 H), 6,89 (с, 1 H), 5,52 (с, 2 H), 5,36 (д, 1 H), 4,58 (ш с, 1 H), 3,83 (прибл. т, 1 H), 2,36 (с, 3 H), 1,99 (м, 1 H), 1,96 (м, 1 H), 1,79 (м, 2 H), 1,58 (м, 1 H), 1,24 (д, 3 H).

Соединение I-413

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали серинол (10 экв.), триэтиламин не использовали и нагревали содержимое до 90 °C в течение 40 минут, затем при 100 °C в течение 20 минут. Реакционную смесь подкислили до pH 3 и собрали полученный осадок вакуумной фильтрацией с получением желаемого соединения, **Соединения I-413** (46 мг, выход 88%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,11 (д, 1 H), 7,35 (прибл. к, 1 H), 7,24 (м, 1 H), 7,16 (прибл. т, 1 H), 7,03 (д, 1 H), 6,92 (прибл. т, 1 H), 6,64 (с, 1 H), 5,40 (с, 2 H), 4,71 (т, 2 H), 4,24 (м, 1 H), 3,56 (м, 4 H), 3,12 (с, 3 H).

Соединение I-414

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-(аминометил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (2,2 экв.), использовали 5 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 90 °C в течение 18 часов, затем при 100 °C в течение 4 дней. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 35-80% ацетонитрила в воде с 0,1% ТФК) с получением желаемого соединения, **Соединения I-414** (35 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ 8,29 (д, 1 H), 7,35 (прибл. к, 1 H), 7,13 (м, 3 H), 6,79 (с, 1 H), 5,50 (с, 2 H), 4,29 (с, 2 H), 2,36 (с, 3 H).

Соединение I-416

Указанное в заголовке соединение синтезировали в 3 стадии:

Стадия 1: Синтез 3-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)-1,2,4-триазин-5(4*H*)-она.

Раствор 1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1*H*-пиразол-3-карбоксимидамида гидрохлорида в абсолютном этаноле обработали гидразин-гидратом (1,5 экв.) при температуре окружающей среды. Спустя 45 минут добавили этил-2-оксоацетат (50 масс. % раствор в толуоле, 3,0 экв.) и нагревали полученный раствор при 50-60 °C в течение 65 часов. Затем реакционную смесь концентрировали in vacuo, поместили в дихлорметан, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением оранжевого маслянистого вещества. В результате очистки хроматографией на силикагеле (10-20% ацетонитрила-метанола (7:1) в дихлорметане) получили желаемое соединение 3-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)-1,2,4-триазин-5(4*H*)-он (320 мг, выход 73%) в виде светлого желто-коричневого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,54 (д, 1 H), 7,84 (ш с, 1 H), 7,44 (с, 1 H), 7,31 (м, 1 H), 7,12-7,04 (м, 3 H), 6,63 (д, 1 H), 5,95 (с, 2 H).

Стадия 2: Синтез 3-(3-(5-хлор-1,2,4-триазин-3-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазола

3-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)-1,2,4-триазин-5(4*H*)-он обработали фосфорилтрихлоридом (42 эквивалента, избыток). Полученную смесь нагревали при 65 °C в течение 4 часов. Полученную желто-коричневую суспензию высушили, продувая поток азота, и высушили азеотропной перегонкой с толуолом. Хлортриазин использовали на следующей стадии без дополнительной обработки.

Стадия 3: Синтез Соединения I-416

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали серинол (10 экв.), вместо **Промежуточного соединения 1** использовали 3-(3-(5-хлор-1,2,4-триазин-3-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазол, триэтиламин не использовали и нагревали содержимое при 100 °C в течение 24 часов в виде раствора в диоксане/ДМСО (7,5:1). Реакционную смесь разбавили водой, нейтрализовали до pH 4 при помощи 1 н. раствора HCl и экстрагировали дихлорметаном/изопропанолом (4:1). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 10-70% ацетонитрила в воде с 0,1% ТФК) с получением желаемого соединения, **Соединения I-416** (5,2 мг, выход 9,8%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,84 (д, 1 Н), 8,35 (с, 1 Н), 7,74 (с, 1 Н), 7,32 (прибл. к, 1 Н), 7,11 (м, 1 Н), 7,08 (прибл. т, 1 Н), 6,99 (прибл. т, 1 Н), 6,96 (д, 1 Н), 6,06 (с, 2 Н), 4,62 (прибл. квинтет, 1 Н), 3,84 (м, 4 Н).

Соединение I-417

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали глицинамид (в виде соли HCl, 3,0 экв.) и нагревали содержимое до 100 °C в течение 22 часов. Реакционную смесь подкислили до pH 4 при помощи 1 н. раствора HCl, а полученное твердое вещество собрали вакуумной фильтрацией с получением желаемого соединения, **Соединения I-417** (110 мг, выход 94%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,09 (д, 1 Н), 8,22 (д, 1 Н), 7,83 (прибл. т, 1 Н), 7,51 (ш с, 1 Н), 7,48 (с, 1 Н), 7,31 (прибл. к, 1 Н), 7,21 (м, 1 Н), 7,18 (д, 1 Н), 7,12-7,08 (м, 2 Н), 6,81 (прибл. т, 1 Н), 5,89 (с, 2 Н), 4,01 (д, 2 Н).

Соединение I-418

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-амино-4,4,4-трифторбутановую кислоту (3 экв.) и нагревали содержимое до 100 °C в течение 3,5 часов, затем до 120 °C в течение 18 часов в виде раствора в диоксане/ДМСО (2:1). В реакционную смесь дополнительно добавили 2 эквивалента **Промежуточного соединения 1** и перемешивали содержимое при 120 °C еще 4 дня. При выделении продукта в качестве растворителя использовали смесь дихлорметана:изопропанола (4:1). Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле (5% метанола в дихлорметане, изократическое) с получением желаемого соединения, **Соединения I-418** (38 мг, выход 10%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6) δ м.д. 12,65 (ш с, 1 Н), 9,09 (д, 1 Н), 8,35 (д, 1 Н), 8,29 (д, 1 Н), 7,51 (с, 1 Н), 7,32 (к, 1 Н), 7,26 (д, 1 Н), 7,24–7,19 (м, 1 Н), 7,10 (т, 1 Н), 6,83 (т, 1 Н), 5,91 (с, 2 Н), 5,53 (ш с, 1 Н), 2,96–2,85 (м, 2 Н).

Соединение I-419

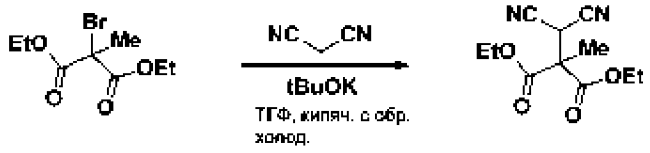
Раствор **Соединения I-418** в дихлорметане обработали *N,N*-диизопропилэтиламином (2,0 экв.), затем *O*-(7-азабензотризаол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфатом (HATU, 1,2 экв.). Спустя 15 минут добавили аммиак (0,5 н. раствор в диоксане, 2,0 экв.) и перемешивали полученную светло-коричневую суспензию в течение 1,5 часов. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном/2-пропанолом (4:1). Органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. В результате очистки хроматографией на

силикагеле (градиент 0-3% метанола в дихлорметане) получили желаемое соединение, **Соединение I-419** (20 мг, выход 57%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,10 (д, 1 H), 8,34 (д, 1 H), 8,24 (д, 1 H), 7,51 (м, 2 H), 7,32 (прибл. к, 1 H), 7,25 (д, 1 H), 7,22 (прибл. т, 1 H), 7,10 (прибл. т, 1 H), 7,06 (ш с, 1 H), 6,82 (прибл. т, 1 H), 5,91 (с, 2 H), 5,55 (ш с, 1 H), 2,77 (дд, 1 H), 2,67 (дд, 1 H).

Соединение I-420

Указанное в заголовке соединение получили в 2 стадии:



Стадия 1: Синтез диэтил-2-(дицианометил)-2-метилмалоната.

Смесь диэтил-2-бром-2-метилмалоната (1 экв.), малононитрила (1 экв.) и *трет*-бутоксида калия (1 экв.) в ТГФ кипятили с обратным холодильником в течение 15 часов. смесь разбавили этилацетатом и насыщенным водным раствором хлорида аммония и разделили фазы. Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным солевым раствором, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали с получением маслянистого вещества. Маслянистое вещество очистили хроматографией на силикагеле (градиент 10-15% этилацетата в гексане с получением диэтил-2-(дицианометил)-2-метилмалоната (5,76 г, выход 32%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 4,53 (с, 1 H), 4,27 - 4,39 (м, 4 H), 1,81 (с, 3 H), 1,33 (т, 6 H).

Стадия 2: Синтез Соединения I-420

Смесь 1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксимидамида гидрохлорида (полученного на стадии 3 общего способа A с использованием 1-(изоксазол-3-ил)этанона на стадии 1 и 2-фторбензилгидразина на стадии 2) (1 экв.), диэтил-2-(дицианометил)-2-метилмалонета (1,15 экв.) и бикарбоната калия (2 экв.) в t-BuOH кипятили с обратным холодильником в течение 5 часов. После охлаждения реакционную смесь разбавили водой и перемешивали в течение 30 минут. Осадок отфильтровали, промыли минимальным количеством воды и диэтилового эфира и высушили в течение ночи под высоким вакуумом с получением **Соединения I-420** (385 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,30 (с, 1 H), 9,10 (д, 1 H), 7,38 (с, 1 H), 7,29 - 7,36 (м, 1 H), 7,18 - 7,26 (м, 2 H), 7,08 - 7,14 (м, 1 H), 6,81 - 6,90 (м, 1 H), 6,65 (ш с, 2 H), 5,88 (с, 2 H), 4,04 - 4,16 (м, 2 H), 1,59 (с, 3 H), 1,11 (т, 3 H).

Соединение I-421

Аммиак (7,0 М в MeOH) (200 экв.) добавили к **Соединению I-420** (1 экв.). Реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение 16 часов. Затем полученный раствор концентрировали in vacuo, а остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-60% ацетонитрила в воде с 1% ТФК) с получением желаемого соединения, **Соединения I-421** (24 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,35 (ш с, 1 Н), 9,08 - 9,13 (м, 1 Н), 7,47 (с, 1 Н), 7,43 (с, 1 Н), 7,28 - 7,38 (м, 1 Н), 7,23 - 7,27 (м, 1 Н), 7,17 - 7,23 (м, 2 Н), 7,06 - 7,14 (м, 1 Н), 6,77 - 7,00 (м, 3 Н), 5,91 (с, 2 Н), 1,56 (с, 3 Н).

Соединение I-422

Циклопропиламин (150 экв.) добавили к **Соединению I-420** (1 экв.) и нагревали реакционную смесь при 50 °С в течение 30 часов. Затем полученный раствор концентрировали in vacuo, а остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (25-50% ацетонитрила в воде с 1% ТФК) с получением желаемого соединения, **Соединения I-422** (29 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,29 (ш с, 1 Н), 9,11 (д, 1 Н), 7,59 - 7,66 (м, 1 Н), 7,42 (с, 1 Н), 7,29 - 7,37 (м, 1 Н), 7,16 - 7,28 (м, 2 Н), 7,06 - 7,15 (м, 1 Н), 6,65 - 6,89 (м, 3 Н), 5,90 (с, 2 Н), 2,59 - 2,69 (м, 1 Н), 1,54 (с, 3 Н), 0,53 - 0,65 (м, 2 Н), 0,39 - 0,52 (м, 2 Н).

Соединение I-423

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-(пиперидин-4-илсульфонил)морфолин (в виде соли ТФК, 1,7 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 105 °С в течение 12 часов. Для выделения продукта в качестве растворителя использовали этилацетат. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент от 1 до 5% метанола в дихлорметане за 40 минут, с получением желаемого соединения, **Соединения I-423** (32,7 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,48 (д, 1 Н), 8,25 (д, 1 Н), 7,30 (с, 1 Н), 7,20 – 7,25 (м, 1 Н), 7,03 – 7,08 (м, 1 Н), 6,96 – 7,01 (м, 1 Н), 6,83-6,88 (м, 1 Н), 6,60 (д, 1 Н), 5,98 (с, 2 Н), 4,83 (д, 2 Н), 3,76 (м, 4 Н), 3,41 (м, 4 Н), 3,23 – 3,29 (м, 1 Н), 3,06 – 3,11 (м, 2 Н), 2,20 - 2,26 (м, 2 Н), 1,91 – 2,03 (м, 2 Н).

Соединение I-424

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали транс-4-(трифторметил)пирролидин-3-карбоновую кислоту (в виде соли ТФК, 1,5 экв.),

использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 105 °C в течение 3 часов. Для выделения продукта в качестве растворителя использовали смесь дихлорметана:изопропанола (5:1). В результате концентрирования высушенного и отфильтрованного органического слоя in vacuo получили желаемое соединение, **Соединение I-424** (108,3 мг, выход 89%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,50 (д, 1 H), 8,18 (д, 1 H), 7,40 (с, 1 H), 7,19 – 7,25 (м, 1 H), 6,98 – 7,07 (м, 3 H), 6,65 (д, 1 H), 5,94 (с, 2 H), 4,26 (м, 1 H), 4,11 – 4,18 (м, 2 H), 4,03 – 4,09 (м, 1 H), 3,48 – 3,55 (м, 1 H), 3,39 – 3,54 (м, 1 H).

Соединение I-425

К суспензии **Соединения I-366** (1 экв.) в дихлорметане добавили хлорангидрид циклопропанкарбоновой кислоты (1,08 экв.) и триэтиламин (1,1 экв.). После перемешивания при комантной температуре в течение 24 часов реакционная смесь все еще была гетерогенной, а реакция незавершенной по анализу ЖХ/МС. Добавили дополнительно 4 эквивалента хлорангидрида кислоты и 1,8-диазабициклоундец-7-ена, а затем нагревали реакционную смесь до 60 °C в течение 1 часа, после чего реакционная смесь стала желто-коричневой по цвету и полностью однородной. Реакционную смесь разбавили водой, подкислили добавлением 1 н. раствора хлористоводородной кислоты, экстрагировали дихлорметаном (3x), высушили (сульфатом натрия), отфильтровали и концентрировали с получением белого твердого вещества. Очистку выполнили на силикагеле, используя градиент от 1 до 8% метанола в дихлорметане за 38 минут, с получением желаемого соединения, **Соединения I-425** (40,4 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,47 (д, 1 H), 8,23 (д, 1 H), 7,82 (ш с, 1 H), 7,29 (с, 1 H), 7,17 – 7,23 (м, 1 H), 7,01 – 7,06 (м, 1 H), 6,95 – 6,99 (м, 1 H), 6,81 – 6,87 (м, 1 H), 6,60 (д, 1 H), 5,96 (с, 2 H), 4,79 – 4,84 (м, 2 H), 3,83 – 3,94 (м, 1 H), 3,08 – 3,15 (м, 2 H), 2,23 – 2,29 (м, 2 H), 2,01 – 2,06 (м, 1 H), 1,27 (м, 2 H), 1,19 (м, 2 H), 0,99 – 1,04 (м, 2 H).

Соединение I-426

К суспензии **Соединения I-366** (1 экв.) в дихлорметане добавили уксусный ангидрид (1,25 экв.) и 1,8-диазабициклоундец-7-ен (1,25 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 часов реакционная смесь все еще была гетерогенной, а реакция незавершенной по ЖХ/МС. Добавили дополнительно 4 эквивалента уксусного ангидрида и 1,8-диазабициклоундец-7-ена, а затем нагревали реакционную смесь до 60 °C в течение 1 часа, после чего реакционная смесь стала желто-коричневой по цвету и полностью однородной. Реакционную смесь разбавили в воде, подкислили добавлением 1 н. раствора хлористоводородной кислоты, экстрагировали дихлорметаном (3x), высушили

(сульфатом натрия), отфильтровали и концентрировали с получением белого твердого вещества. Очистку выполнили хроматографией на силикагеле, используя градиент от 1 до 8% метанола в дихлорметане за 38 минут, с получением желаемого соединения, **Соединения I-426** (24,7 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,47 (д, 1 H), 8,23 (д, 1 H), 7,85 (ш с, 1 H), 7,29 (с, 1 H), 7,18 – 7,25 (м, 1 H), 7,02 – 7,08 (м, 1 H), 6,96 – 7,02 (м, 1 H), 6,84 – 6,89 (м, 1 H), 6,61 (д, 1 H), 6,00 (с, 2 H), 4,80 – 4,90 (м, 2 H), 3,85 – 3,95 (м, 1 H), 3,08 – 3,17 (м, 2 H), 2,23 – 2,31 (м, 2 H), 2,17 (с, 3 H), 1,97 – 2,08 (м, 2 H).

Соединение I-427

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали пирролидин-3-сульфонамид (1,35 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 105 °C в течение 2 часов. После охлаждения реакционную смесь вылили в 1:1 смесь воды и этилацетата, а полученный осадок отфильтровали и высушили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-427** (46,7 мг, выход 39%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м.д,): 9,05 - 9,13 (м, 1 H), 8,24 - 8,31 (м, 1 H), 7,51 - 7,57 (м, 1 H), 7,28 - 7,37 (м, 1 H), 7,18 - 7,27 (м, 2 H), 7,06 - 7,17 (м, 3 H), 6,76 - 6,87 (м, 1 H), 5,87 - 5,93 (м, 2 H), 4,00 - 4,09 (м, 2 H), 3,84 - 3,97 (м, 2 H), 3,75 - 3,84 (м, 1 H), 2,29 - 2,42 (м, 2 H).

Соединение I-428

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали диэтаноламин (1,3 экв.), использовали 2 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 100 °C в течение 12 часов. Для выделения продукта в качестве растворителя использовали смесь дихлорметана:изопропанола (5:1). Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент от 1 до 8% метанола в дихлорметане за 40 минут, с получением желаемого соединения, **Соединения I-428** (24,7 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ (м.д.): 8,48 (д, 1 H), 8,17 (д, 1 H), 7,24 (с, 1 H), 7,18 – 7,23 (м, 1 H), 7,01 – 7,06 (м, 1 H), 6,96 – 7,01 (м, 1 H), 6,87-6,92 (м, 1 H), 6,58 (д, 1 H), 5,95 (с, 2 H), 3,99 (м, 4 H), 3,89 (м, 4 H), 3,30 (ш с, 2 H).

Соединение I-429

К раствору **Соединения I-427** (1 экв.) в дихлорметане добавили хлорангидрид циклопропанкарбоновой кислоты (6 экв.), затем 1,8-диазабициклоундец-7-ен (8 экв.).

Реакционную смесь нагревали в течение 1 часа при 100 °С, после чего ее охладили, разбавили в воде и 1 М растворе хлористоводородной кислоты, экстрагировали дихлорметаном (2х), концентрировали и непосредственно очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент от 1 до 8% метанола в дихлорметане за 40 минут, с получением желаемого соединения, **Соединения I-429** (26,5 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д,): 8,47 (д, 1 Н), 8,18 (д, 1 Н), 7,31 (с, 1 Н), 7,18 – 7,23 (м, 1 Н), 7,01 – 7,06 (м, 1 Н), 6,96 – 7,01 (м, 1 Н), 6,83 – 6,88 (м, 1 Н), 6,60 (д, 1 Н), 5,97 (с, 2 Н), 4,40 – 4,47 (м, 2 Н), 4,04 – 4,15 (м, 2 Н), 3,90 – 3,97 (м, 1 Н), 2,65 – 2,73 (м, 1 Н), 2,45 – 2,53 (м, 1 Н), 1,30 (м, 1 Н), 1,17 (м, 2 Н), 0,99 (м, 2 Н).

Соединение I-430

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу В, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (2*R*,3*R*)-2-(гидроксиметил)пирролидин-3-ол (в виде соли ТФК, 1,7 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 100 °С в течение 2 часов. После охлаждения реакционную смесь разбавили водой и метанолом, а полученный осадок отфильтровали, промыли водой и высушили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-430** (79,3 мг, выход 64%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м.д.): 9,09 (д, 1 Н), 8,24 (д, 1 Н), 7,51 (с, 1 Н), 7,30 – 7,36 (м, 1 Н), 7,19 – 7,25 (м, 2 Н), 7,08 – 7,13 (м, 1 Н), 6,82 – 6,87 (м, 1 Н), 5,90 (д, 1 Н), 5,85 (д, 1 Н), 5,23 (д, 1 Н), 4,71 (ш с, 1 Н), 4,35 – 4,42 (м, 1 Н), 4,15 – 4,20 (м, 1 Н), 3,77 – 3,87 (м, 2 Н), 3,64 – 3,74 (м, 2 Н), 2,04 – 2,09 (м, 2 Н).

Соединение I-431

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу В, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали диизопропаноламин (1 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 100 °С в течение 24 часов. Для выделения продукта в качестве растворителя использовали этилацетат. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент от 1 до 8% метанола в дихлорметане за 40 минут, с получением желаемого соединения, **Соединения I-431** (47,1 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ (м.д.): 8,72 (д, 1 Н), 8,11 (д, 1 Н), 7,35 (с, 1 Н), 7,23 – 7,28 (м, 1 Н), 7,05 – 7,11 (м, 1 Н), 7,01 – 7,05 (м, 1 Н), 6,83 - 6,88 (м, 2 Н, 2 изохронных сдвига), 5,96 (д, 1 Н), 5,92 (д, 1 Н), 4,10 – 4,21 (м, 2 Н), 3,90 – 3,97 (м, 2 Н), 3,61 – 3,67 (м, 2 Н), 1,21 (с, 6 Н).

Соединение I-432

Указанное в заголовке соединение получили в 3 стадии:

Стадия 1: Синтез 2-((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)этансульфоновой кислоты

Указанное промежуточное соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали таурин (1,3 экв.), использовали 2 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 100 °C в течение 8 часов. После охлаждения реакционную смесь разбавили 1 н. раствором HCl, отфильтровали, промыли водой и высушили in vacuo с получением желаемого промежуточного соединения, 2-((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)этансульфоновой кислоты (60,2 мг, выход 64%) в виде белого твердого вещества. Указанное промежуточное соединение использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2: Синтез 2-((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)этансульфонилхлорида

Суспензию 2-((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)этансульфоновой кислоты (1 экв.) и тионилхлорида (5 экв.) в дихлорметане перемешивали при комнатной температуре, после чего добавили 2 капли ДМФА. Суспензию нагревали до 60 °C в течение 12 часов, после чего ЖХ/МС показал наличие образованного сульфонилхлорида. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением 90 мг грязновато-белого твердого вещества.

Стадия 3: Синтез Соединения I-432

К суспензии неочищенного 2-((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)этансульфонилхлорида в тетрагидрофуране добавили 50% водный раствор гидроксиламина (10 экв.). Реакционная смесь мгновенно стала однородной, и анализ ЖХ/МС показал завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали до одной трети ее объема и непосредственно очистили на силикагеле, используя градиент от 3 до 10% метанола в дихлорметане за 45 минут, с получением желаемого соединения, **Соединения I-432** (8,2 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ (м.д.): 8,76 (д, 1 H), 8,13 (д, 1 H), 7,60 (с, 1 H), 7,25 – 7,31 (м, 1 H), 7,07 – 7,13 (м, 1 H), 7,03 – 7,07 (м, 1 H), 6,89 (д, 1 H), 6,83 - 6,88 (м, 1 H), 6,00 (с, 2 H), 4,07 (т, 2 H), 3,62 (т, 2 H).

Соединение I-433

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали пиперидин-3,5-дион (в

виде соли HCl, 1,4 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 100 °C в течение 1 часа. Для выделения продукта в качестве растворителя использовали этилацетат. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент от 3 до 20% метанола в дихлорметане за 40 минут, с получением желаемого соединения, **Соединения I-433** (45,6 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ (м.д,): 8,77 (с, 1 H), 8,30 (д, 1 H), 7,50 (с, 1 H), 7,26 – 7,32 (м, 1 H), 7,07 – 7,13 (м, 1 H), 7,03 – 7,07 (м, 1 H), 6,94 (д, 1 H), 6,83 - 6,88 (м, 1 H), 5,98 (с, 2 H), 4,58 (с, 4 H).

Соединение I-434

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ол (в виде соли HCl, 1,4 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 100 °C в течение 1 часа. После охлаждения реакционную смесь разбавили водой и 1 н. раствором HCl, а полученный осадок отфильтровали, промыли водой и высушили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-434** (88,5 мг, выход 82%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ (м.д.): 8,77 (д, 1 H), 8,15 (д, 1 H), 7,43 (с, 1 H), 7,23 – 7,30 (м, 1 H), 7,06 – 7,12 (м, 1 H), 7,00 – 7,05 (м, 1 H), 6,91 (д, 1 H), 6,79 – 6,84 (м, 1 H), 5,96 (с, 2 H), 4,49 – 4,57 (м, 2 H), 3,49 – 3,57 (м, 2 H), 3,40 (с, 2 H), 1,65 – 1,71 (м, 2 H), 1,77 – 1,84 (м, 2 H).

Соединение I-435

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (3R,5S)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ол (2,7 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 100 °C в течение 30 минут. После охлаждения реакционную смесь разбавили водой и метанолом, а полученный осадок отфильтровали, промыли водой и высушили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-435** (77,3 мг, выход 87%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ (м.д.): 8,75 (д, 1 H), 8,12 (д, 1 H), 7,40 (с, 1 H), 7,24 – 7,28 (м, 1 H), 7,06 – 7,10 (м, 1 H), 7,01 – 7,05 (м, 1 H), 6,90 (д, 1 H), 6,80 - 6,85 (м, 1 H), 5,95 (с, 2 H), 4,63 – 4,68 (м, 1 H), 4,53 – 4,57 (м, 1 H), 3,81 – 3,94 (м, 3 H), 3,73 – 3,80 (м, 1 H), 2,10 – 2,25 (м, 2 H).

Соединение I-437

Указанное в заголовке соединение получили в две стадии.

Стадия 1: Промежуточный кеталь

К суспензии неочищенного 2-((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)этансульфонилхлорида (синтез описан на Стадии 2 способа получения **Соединения I-432** (1 экв.)) в диоксане добавили (*S*)-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанамин (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов, после чего реакционную смесь разбавили в 5:1 смеси дихлорметана/изопропанола и подкислили добавлением 1 М раствора хлористоводородной кислоты, экстрагировали 5:1 смесью дихлорметана/изопропанола (3 x 30 мл), высушили (сульфатом натрия), отфильтровали и концентрировали с получением остатка. Очистку выполнили хроматографией на силикагеле, используя градиент от 7 до 12% метанола в дихлорметане за 45 минут, с получением желаемого соединения, **Соединения I-43** (31,0 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ (м.д.): 8,78 (д, 1 H), 8,13 (д, 1 H), 7,52 (с, 1 H), 7,26 – 7,32 (м, 1 H), 7,10 – 7,15 (м, 1 H), 7,04 – 7,08 (м, 1 H), 6,91 (д, 1 H), 6,80 - 6,85 (м, 1 H), 6,00 (с, 2 H), 4,16 – 4,20 (м, 1 H), 4,03 – 4,12 (м, 2 H), 3,98 – 4,02 (м, 1 H), 3,70 – 3,74 (м, 1 H), 3,45 – 3,52 (м, 2 H), 3,22 (д, 2 H), 1,34 (с, 3 H), 1,27 (с, 3 H).

Стадия 2: Соединение I-437

К раствору промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (1 экв.), в дихлорметане добавили 4 М раствор хлороводорода в диоксане (20 экв.). Спустя 1 час реакционную смесь концентрировали досуха, разбавили в воде, экстрагировали 5:1 смесью дихлорметана/изопропанола (3x), высушили (сульфатом натрия), отфильтровали и концентрировали с получением остатка. Очистку выполнили хроматографией на силикагеле с получением желаемого соединения, **Соединения I-437** (10,3 мг, выход 38,2%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ (м.д.): 8,77 (д, 1 H), 8,12 (д, 1 H), 7,53 (с, 1 H), 7,26 – 7,32 (м, 1 H), 7,08 – 7,13 (м, 1 H), 7,03 – 7,08 (м, 1 H), 6,93 (д, 1 H), 6,81 - 6,86 (м, 1 H), 6,00 (с, 2 H), 4,03 – 4,13 (м, 2 H), 3,70 – 3,75 (м, 1 H), 3,47 – 3,54 (м, 3 H), 3,24 – 3,29 (м, 2 H), 3,08 – 3,13 (м, 1 H).

Соединение I-438

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-гидроксипиперидин-4-карбоксамид (1,4 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 100 °C в течение 30 минут. Для выделения продукта в качестве растворителя использовали этилацетат, а очистку выполнили осаждением продукта посредством растирания ацетонитрильного раствора неочищенного продукта с водой.

Полученный осадок отфильтровали и высушили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-438** (26,3 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м.д.): 9,08 (д, 1 H), 8,29 (д, 1 H), 7,55 (с, 1 H), 7,30 – 7,35 (м, 2H, 2 изохронных сдвига), 7,26 (д, 2 H), 7,19 – 7,25 (м, 1 H), 7,16 (ш с, 1 H), 7,08 – 7,13 (м, 1 H), 6,79 – 6,84 (м, 1 H), 5,90 (с, 2 H), 4,39 (м, 2 H), 3,34 – 3,39 (м, 2 H), 1,95 – 2,01 (м, 2 H), 1,58 (м, 2 H).

Соединение I-439

К суспензии 2-((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)этансульфонилхлорида (синтез описан на Стадии 2 способа получения **Соединения I-432**, 1 экв.) в диоксане добавили этаноламин (2,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре, после чего реакционную смесь разбавили 5:1 смесью дихлорметана/изопропанола и подкислили добавлением 1 М раствора хлористоводородной кислоты, экстрагировали 5:1 смесью дихлорметана/изопропанола (3x), высушили (сульфатом натрия), отфильтровали и концентрировали с получением остатка. Очистку выполнили хроматографией на силикагеле, используя градиент от 3 до 8% метанола в дихлорметане за 45 минут, с получением желаемого соединения, **Соединения I-439** (31,3 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м.д.): 9,09 (д, 1 H), 8,24 (д, 1 H), 7,78 – 7,83 (м, 1 H), 7,54 (с, 1 H), 7,30 – 7,35 (м, 1 H), 7,21 – 7,25 (м, 2 H), 7,17 (д, 1 H), 7,08 – 7,13 (м, 1 H), 6,81 – 6,86 (м, 1 H), 5,90 (с, 2 H), 4,80 (т, 1 H), 3,84 (к, 2 H), 3,44 (к, 2 H), 3,39 (т, 2 H), 3,03 (к, 2 H).

Соединение I-440

Указанное в заголовке соединение синтезировали в 2 стадии:

Стадия 1: Синтез 1-(бензилокси)-N-(1-(5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5--(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида

Указанное промежуточное соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали N-(азетидин-3-ил)-1-(бензилокси)циклопропанкарбоксамид (в виде соли ТФК, 1,2 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 100 °C в течение 2 часов. После охлаждения реакционную смесь разбавили водой, а полученный осадок отфильтровали, промыли водой и высушили in vacuo с получением желаемого промежуточного соединения, 1-(бензилокси)-N-(1-(5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида (104,3 мг, выход 86%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: Синтез Соединения I-440

К суспензии 1-(бензилокси)-N-(1-(5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида в этаноле добавили 10% палладий на углероде (0,1 экв.). Реакционную смесь вакуумировали досуха и подключили баллон с водородом. Для улучшения растворимости добавили также этилацетат. Спустя 24 часа наблюдали смесь исходного материала, продукта и других побочных продуктов. Реакционную смесь отфильтровали через целит, затем очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент от 1 до 8% дихлорметана в метаноле за 60 минут, с получением желаемого соединения, **Соединения I-440** (3,8 мг, выход 5%). Несколько более поздних фракций, содержащих желаемый продукт, были загрязнены близко элюирующимися побочными продуктами, и их отбросили.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,44 (д, 1 H), 8,09 (д, 1 H), 7,92 (ш с, 1 H), 7,20 – 7,25 (м, 1 H), 6,93 – 7,03 (м, 2 H, 2 изохронных сдвига), 6,83 – 6,88 (м, 2 H), 6,56 (д, 1 H), 5,94 (с, 2 H), 4,81 – 4,91 (м, 1 H), 4,55 – 4,63 (м, 1 H), 4,05 – 4,12 (м, 2 H), 2,31 – 2,36 (м, 1 H), 1,33 – 1,37 (м, 2 H), 1,04 – 1,09 (м, 2 H).

Соединение I-441

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-(аминометил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (1,3 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 100 °C в течение 12 часов. После охлаждения реакционную смесь отфильтровали и очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент от 3 до 10% метанола в дихлорметане за 40 минут, с получением желаемого соединения, **Соединения I-441** (12,9 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ (м.д.): 8,78 (д, 1 H), 8,17 (м, 1 H), 7,42 (с, 1 H), 7,25 – 7,31 (м, 1 H), 7,07 – 7,12 (м, 1 H), 7,02 – 7,07 (м, 1 H), 6,88 – 6,93 (м, 2 H, 2 изохронных сдвига), 6,02 (с, 2 H), 4,61 (с, 2 H).

Соединение I-442

К суспензии 1,2,4-триазолин-3-она (0,5 экв.), карбоната калия (1,5 экв.) и йодида меди (I) (0,05 экв.) в *N,N*-диметилформамиде добавили **Промежуточное соединение 1** (1 экв.), затем транс-1,2-бис(метиламино)циклогексан (0,1 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100 °C в течение 24 часов, после чего реакционную смесь разбавили в воде, экстрагировали этилацетатом, высушили (сульфатом натрия), отфильтровали и концентрировали. Предприняли две попытки очистки хроматографией на силикагеле (5-7% метанола в дихлорметане), в результате чего получили один пик, который состоял из трех соединений. После дополнительной очистки обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент от 5 до

75% ацетонитрила в воде с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты за 20 минут) получили желаемое соединение, **Соединение I-442** (0,9 мг, выход 0,8%) в виде белого твердого вещества.

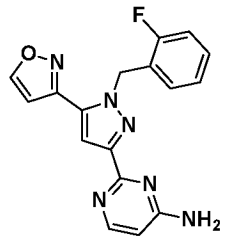
^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ (м.д.): 8,96 (с, 1 H), 8,81 (д, 1 H), 8,12 (с, 1 H), 7,66 (с, 1 H), 7,25 – 7,31 (м, 1 H), 7,09 – 7,15 (м, 1 H), 7,02 – 7,07 (м, 1 H), 6,89 – 6,94 (м, 1 H), 5,98 (с, 2 H).

Соединение I-443

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-амино-2-гидроксипропанамид (2 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 110 °C в течение 6 часов. Для выделения продукта в качестве растворителя использовали смесь дихлорметана:изопропанола (5:1). Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент от 3 до 10% метанола в дихлорметане за 45 минут, с получением желаемого соединения, **Соединения I-443** (17,3 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ (м.д.): 8,78 (д, 1 H), 8,11 (д, 1 H), 7,52 (с, 1 H), 7,27 – 7,31 (м, 1 H), 7,09 – 7,13 (м, 1 H), 7,03 – 7,08 (м, 1 H), 6,95 (д, 1 H), 6,83 – 6,88 (м, 1 H), 5,99 (с, 2 H), 4,37 (дд, 1 H), 4,05 (дд, 1 H), 3,81 (дд, 1 H).

Соединение I-444



Промежуточное соединение 2

К раствору **Промежуточного соединения 2** (промежуточное соединение, описанное в публикации заявки на патент WO2012/3405 A1) (1 экв.) в дихлорметане добавили 2,2,2-трифторэтансульфонилхлорид (1,08 экв.), затем 1,8-диазабициклоундец-7-ен (1,2 экв.). Реакционную смесь оставили перемешиваться в течение 16 часов при 23 °C, после чего реакционную смесь разбавили в воде и 1 н. растворе хлористоводородной кислоты, экстрагировали этилацетатом (3x), промыли 1 н. раствором хлористоводородной кислоты (2x), высушили (сульфатом натрия), отфильтровали и концентрировали in vacuo. В результате очистки неочищенного материала хроматографией на силикагеле с использованием изократического градиента 5% метанола в дихлорметане получили

желаемое соединение, **Соединение I-444** (28,9 мг, выход 27%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ (м.д.): 8,82 (д, 1 H), 8,24 (ш с, 1 H), 7,57 (с, 1 H), 7,26 – 7,32 (м, 1 H), 7,08 – 7,13 (м, 1 H), 7,03 – 7,08 (м, 1 H), 6,93 – 6,99 (м, 2 H, 2 перекрывающихся сдвига), 6,79 – 6,85 (ш с, 1 H), 6,01 (с, 2 H), 4,49 – 4,58 (м, 2 H).

Соединение I-445

К суспензии гидрида натрия (1,2 экв.) в безводном тетрагидрофуране при 23 °C добавили **Промежуточное соединение 2** (1 экв.). Реакционную смесь оставили перемешиваться в течение 30 минут при 23 °C. К реакционной смеси добавили 3,3,3-трифторпропан-1-сульфонилхлорид (1 экв.), растворенный в тетрагидрофуране, и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавили в воде и 1 н. растворе хлористоводородной кислоты, экстрагировали этилацетатом (3x), промыли 1 н. раствором хлористоводородной кислоты (2x), высушили (сульфатом натрия), отфильтровали и концентрировали in vacuo. В результате очистки неочищенного материала обращенно-фазовой ВЭЖХ получили желаемое соединение, **Соединение I-445** (17,1 мг, выход 20%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,51 (д, 1 H), 8,25 (ш с, 1 H), 7,20 -7,29 (м, 2 H), 6,98 - 7,08 (м, 3 H), 6,59 (д, 1 H), 5,80 - 5,99 (м, 2 H), 3,64 (ш с, 2 H), 2,69 - 2,88 (м, 2 H).

Соединение I-446

К суспензии гидрида натрия (1,2 экв.) в безводном тетрагидрофуране при 23 °C добавили **Промежуточное соединение 2** (1 экв.). Реакционную смесь оставили перемешиваться в течение 30 минут при 23 °C. К реакционной смеси добавили 2-метоксиэтансульфонилхлорид (1 экв.) и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавили в воде и 1 н. растворе хлористоводородной кислоты, экстрагировали этилацетатом (3x), промыли 1 н. раствором хлористоводородной кислоты (2x), высушили (сульфатом натрия), отфильтровали и концентрировали. В результате очистки неочищенного материала обращенно-фазовой ВЭЖХ получили желаемое соединение, **Соединение I-446** (9,1 мг, выход 13,5%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,50 (д, 1 H), 8,37 (ш с, 1 H), 7,19 -7,27 (м, 2 H), 6,92 - 7,07 (м, 3 H), 6,61 (д, 1 H), 5,94 (с, 2 H), 3,85 - 3,92 (м, 2 H), 3,78 (ш с, 2 H), 3,28 (с, 3 H).

Соединение I-447

Оксалилхлорид (4 экв.) добавили к раствору триэтиламина (4 экв.) и **Соединения I-214** (1 экв.) в ДХМ, поддерживаемому при 0 °C. Реакционную смесь нагрели и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем реакцию погасили добавлением воды, экстрагировали дихлорметаном и концентрировали органические

экстракты in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-447** (3,7 мг, выход 69%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,11 (д, 1 H), 8,90 (д, 1 H), 7,65 (с, 1 H), 7,30 - 7,37 (м, 1 H), 7,27 (д, 1 H), 7,19 - 7,26 (м, 1 H), 7,11 (т, 1 H), 6,87 (т, 1 H), 5,93 (с, 2 H), 4,00 - 4,07 (м, 2 H), 2,57 (т, 2 H), 2,13 - 2,21 (м, 2 H).

Соединение I-448

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 5-(аминометил)тиофен-2-карбоновую кислоту (4 экв.), использовали 9 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 110 °C в виде раствора в диоксане/воде (4,5:1) в течение 2 дней. Содержимое разбавили этилацетатом и 1 н. раствором HCl и отфильтровали полученный осадок. Твердое вещество собрали и высушили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-448** (12 мг, выход 27%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 12,9 (ш с, 1 H), 9,11 (д, 1 H), 8,92 - 9,08 (м, 1 H), 8,35 (т, 1 H), 7,61 - 7,67 (м, 1 H), 7,56 (д, 1 H), 7,30 - 7,38 (м, 1 H), 7,19 - 7,26 (м, 3 H), 7,12 (т, 1 H), 6,92 (т, 1 H), 5,92 (с, 2 H), 4,88 - 4,97 (м, 2 H).

Соединение I-449

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 5-аминопентановую кислоту (4 экв.), использовали 9 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 110 °C в виде раствора в диоксане/воде (4.5:1) в течение 2 дней. Содержимое разбавили этилацетатом и 1 н. раствором HCl и отфильтровали полученный осадок. Твердое вещество собрали и высушили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-449** (34 мг, выход 84%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 12,01 (с, 1 H), 9,12 (с, 1 H), 8,32 - 8,62 (м, 1 H), 8,27 (ш с, 1 H), 7,61 (ш с, 1 H), 7,29 - 7,40 (м, 1 H), 7,18 - 7,27 (м, 2 H), 7,11 (т, 1 H), 6,88 (т, 1 H), 5,93 (ш с, 2 H), 2,29 (т, 3 H), 1,49 - 1,72 (м, 5 H).

Соединение I-450

Суспензию 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-пиримидин-4-ола (полученного по общему способу A с использованием 1-(изоксазол-3-ил)этанона стадии 1 и 2-фторбензилгидразина на стадии 2) (1 экв.) и метоксида натрия в метаноле (0,5 М раствор, 4 экв.) в специальном сосуде нагревали под микроволновым излучением при 130 °C в течение 4 часов. Реакцию погасили 1 н. раствором HCl до pH 2 и отфильтровали полученый остаток. Твердое вещество промыли метанолом и высушили in

vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-450** (1,45 г, 68%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,04 (д, 1 H), 7,71 (с, 1 H), 7,23 - 7,36 (м, 1 H), 7,00 - 7,18 (м, 2 H), 6,90 (т, 1 H), 5,94 (с, 2 H), 2,56 (с, 3 H)

Соединение I-451

Указанное в заголовке соединение получили в 2 стадии:

Стадия 1: Синтез 1-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)этанона

К **Соединению I-450** добавили фосфорилтрихлорид (60 экв.) и перемешивали полученную смесь при 45 °C до завершения реакции по ЖХ/МС. Затем реакционную смесь осторожно вылили на лед, экстрагировали 4:1 смесью дихлорметана/изопропанола и разделили слои. Органические части объединили, высушили сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Полученный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: Синтез Соединения I-451

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 1-((метиламино)метил)циклопропанкарбоновую кислоту, вместо **Промежуточного соединения 1** использовали 1-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)этанон и нагревали содержимое до 100 °C в течение 36 часов в виде раствора в диоксане. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-451** (50 мг, выход 69%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 12,53 (ш с, 1 H), 8,19 (д, 1 H), 7,65 (с, 1 H), 7,33 (д, 1 H), 7,17 - 7,26 (м, 1 H), 7,11 (т, 1 H), 6,86 (т, 1 H), 5,81 (с, 2 H), 4,00 (с, 2 H), 3,24 (д, 3 H), 2,57 (с, 3 H), 1,03 (д, 2 H), 0,74 - 0,91 (м, 2 H).

Соединение I-452 и Соединение I-453

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-(трифторметил)пиперидин-2-карбоновую кислоту, вместо триэтиламина использовали основание Хюнига (8 экв.) и нагревали содержимое до 120 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (1:1). Растворитель удалили in vacuo, а полученный остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, затем хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемых соединений, **Соединения I-452** (14 мг, выход 15%) в виде твердого вещества, и **Соединения I-453** (18,4 мг, выход 21%) в виде

твердого вещества. Цис-транс отнесение сделали произвольным образом в процессе синтеза; каждый диастереомер представляет собой смесь рацематов.

^{1}H ЯМР **Соединения I-452** (500 МГц, CD_3OD) δ 8,72 - 8,79 (м, 1 H), 8,20 - 8,25 (м, 1 H), 7,41 - 7,47 (м, 1 H), 7,22 - 7,32 (м, 1 H), 6,99 - 7,14 (м, 2 H), 6,87 - 6,92 (м, 1 H), 6,76 - 6,84 (м, 1 H), 5,93 - 5,99 (м, 2 H), 5,59 - 5,76 (м, 1 H), 4,64 - 4,80 (м, 1 H), 3,38 - 3,46 (м, 1 H), 2,55 - 2,63 (м, 1 H), 2,40 - 2,54 (м, 1 H), 2,00 - 2,08 (м, 1 H), 1,84 - 1,96 (м, 1 H), 1,64 - 1,75 (м, 1 H).

^{1}H ЯМР **Соединения I-453** (500 МГц, CD_3OD) δ 8,73 - 8,79 (м, 1 H), 8,23 - 8,33 (м, 1 H), 7,43 (с, 1 H), 7,24 - 7,31 (м, 1 H), 7,07 - 7,13 (м, 1 H), 7,00 - 7,06 (м, 1 H), 6,82 - 6,88 (м, 2 H), 5,96 (с, 2 H), 4,52 - 4,60 (м, 1 H), 4,05 - 4,14 (м, 1 H), 3,75 - 3,85 (м, 1 H), 2,64 - 2,78 (м, 1 H), 2,41 -2,49 (м, 1 H), 2,12 (дд, 2 H), 1,77 - 1,87 (м, 1 H).

Соединение I-454

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-(трифторметил)пиперидин-2-карбоновую кислоту (5 экв.) и нагревали содержимое до 90 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (3:1). Растворитель удалили in vacuo, а полученный остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, затем хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-15% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-454** (1,6 мг, выход 4%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,76 - 8,80 (м, 1 H), 8,28 - 8,33 (м, 1 H), 7,49 (с, 1 H), 7,25 - 7,32 (м, 1 H), 7,02 - 7,13 (м, 2 H), 6,84 - 6,90 (м, 2 H), 5,94 - 6,00 (м, 2 H), 5,37 - 5,41 (м, 1 H), 4,35 - 4,43 (м, 1 H), 3,80 - 3,89 (м, 1 H), 2,89 - 3,00 (м, 1 H), 1,93 - 2,08 (м, 3 H), 1,77 - 1,90 (м, 1 H).

Соединение I-455

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-этилпиперидин-2-карбоновую кислоту (1 экв.) и нагревали содержимое до 90 °C в течение 18 часов в виде раствора в ТГФ/воде (5:1). Растворитель удалили in vacuo, а полученный остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-455** (5 мг, выход 15%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,81 - 8,86 (м, 1 H), 8,33 - 8,40 (м, 1 H), 7,53 - 7,59 (м, 1 H), 7,27 - 7,35 (м, 1 H), 7,03 - 7,16 (м, 2H), 6,91 - 7,00 (м, 2 H), 5,99 - 6,05 (м, 2 H), 5,39 - 5,47 (м, 1 H), 4,55 - 4,68 (м, 1 H), 3,78 - 3,89 (м, 1 H), 1,75 - 2,06 (м, 5 H), 1,46 - 1,60 (м, 2H), 1,07 - 1,13 (м, 3 H).

Соединение I-362

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что вместо **Промежуточного соединения 1** использовали 1-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)этанон (описанный на стадии 1 способа синтеза **Соединения I-451**), в качестве аминного реагента использовали 2-(аминометил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол и нагревали содержимое до 100 °C в течение 36 часов в виде раствора в диоксане. Полученный неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, затем дополнительно очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения**, Соединения I-362** (7 мг, выход 14%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d$_6$) δ м.д. 8,54 (с, 1 H), 8,36 (д, 1 H), 8,07 (ш с, 1 H), 7,58 - 7,69 (м, 1 H), 7,33 (к, 1 H), 7,16 - 7,26 (м, 1 H), 7,10 (т, 1 H), 6,92 - 7,02 (м, 1 H), 5,81 (с, 2 H), 4,12 (д, 2 H), 2,56 (с, 3 H).

Соединение I-462

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что вместо **Промежуточного соединения 1** использовали 1-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)этанон (описанный на стадии 1 способа синтеза **Соединения I-451**), в качестве аминного реагента использовали 2-аминопропан-1,3-диол и нагревали содержимое до 100 °C в течение 36 часов в виде раствора в диоксане. Полученный неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, затем дополнительно очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-462** (10 мг, выход 26%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*$_6$) δ м.д. 8,18 (д, 1 H), 7,65 (д, 1 H), 7,33 (к, 1 H), 7,21 (дд, 2 H), 7,10 (т, 1 H), 6,79 (т, 1 H), 5,82 (с, 2 H), 4,72 (т, 2 H), 4,33 (д, 1 H), 3,52 - 3,64 (м, 4 H), 2,57 (с, 3 H).

Соединение I-463

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что вместо **Промежуточного соединения 1** использовали 1-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)этанон (описанный на стадии 1 способа синтеза **Соединения I-451**), в качестве аминного реагента использовали (2R,3S)-3-метилпиперидин-2-карбоновую кислоту и нагревали содержимое до 100 °C в течение 36 часов в виде раствора в диоксане. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, затем дополнительно

очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-463** (6,5 мг, выход 15%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*$_6$) δ м.д. 8,38 (д, 1 H), 7,69 (с, 1 H), 7,33 (к, 1 H), 7,17 - 7,27 (м, 1 H), 7,11 (т, 1 H), 6,77 - 6,89 (м, 1 H), 5,82 (с, 2 H), 4,85 (д, 1 H), 4,26 - 4,28 (м, 1 H), 3,48 - 3,57 (м, 1 H), 2,56 (с, 3 H), 1,98 - 2,12 (м, 1 H), 1,83 (д, 1 H), 1,58 - 1,71 (м, 2 H), 1,34 - 1,47 (м, 1 H), 1,11 (д, 3 H), замена протонов COOH.

Соединение I-519

2-((*Трет*-бутоксикарбонил)амино)уксусную кислоту (1 экв.), HATU (1,1 экв.) и основание Хюнига (1,3 экв.) перемешивали в растворе ДМФА при 23 °C в течение 2 часов. Затем одной порцией добавили **Промежуточное соединение 2** (1 экв.) и нагревали содержимое в микроволновом реакторе при 100 °C в течение 30 минут. Реакцию погасили добавлением воды, экстрагировали этилацетатом, а органические экстракты промыли водой и насыщенным солевым раствором. Смесь высушили, отфильтровали, концентрировали in vacuo и очистили хроматографией на силикагеле с получением желаемого соединения, **Соединения I-519** (60 мг, выход 53%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*$_6$) δ м.д. 11,03 - 11,19 (м, 1 H), 9,11 (д, 1 H), 8,73 (д, 1 H), 7,93 - 8,04 (м, 1 H), 7,65 (с, 1 H), 7,33 (к, 1 H), 7,20 - 7,29 (м, 2 H), 7,06 - 7,16 (м, 2 H), 6,89 (т, 1 H), 5,92 (с, 2 H), 3,83 (д, 2 H), 1,36 - 1,42 (м, 9 H).

Соединение I-520

К раствору **Соединения I-519** в дихлорметане при 0 °C добавили равный объем трифторуксусной кислоты и оставили содержимое нагреваться до 23 °C в течение 12 часов. Содержимое высушили in vacuo, а полученный остаток поместили в насыщенный раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали смесью изопропанола/дихлорметана. Содержимое высушили, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-520** (37 мг, выход 79%) в виде коричневого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*$_6$) δ м.д. 9,10 (д, 1 H), 8,74 (д, 1 H), 8,04 (д, 1 H), 7,68 (с, 1 H), 7,34 (к, 1 H), 7,29 (д, 1 H), 7,18 - 7,26 (м, 1 H), 7,11 (т, 1 H), 6,88 (т, 1 H), 5,93 (с, 2 H), 3,36 (с, 2 H), замена протонов NH.

Соединение I-535

К раствору **Соединения I-520** (1 экв.) и триэтиламина (2 экв.) в дихлорметане, поддерживаемому при 0 °C, добавили ацетилхлорид (1,2 экв.) и оставили полученную смесь нагреваться до 23 °C в течение 18 часов. Растворители удалили in vacuo, а полученный остаток растерли со смесью этилацетата/гексанов. Содержимое отфильтровали и высушили полученное твердое вещество in vacuo с получением

желаемого соединения, **Соединения I-535** (6 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,18 (с, 1 H), 9,11 (д, 1 H), 8,73 (д, 1 H), 8,22 (т, 1 H), 7,98 (д, 1 H), 7,66 (с, 1 H), 7,30 - 7,39 (м, 1 H), 7,27 (д, 1 H), 7,20 - 7,26 (м, 1 H), 7,12 (тд, 1 H), 6,89 (т, 1 H), 5,93 (с, 2 H), 3,97 (д, 2 H), 1,83 - 1,93 (м, 3 H).

Соединение I-543

К раствору **Соединения I-520** (1 экв.) и триэтиламина (6 экв.) в дихлорметане, поддерживаемому при 0 °C, добавили метансульфонилхлорид (3,3 экв.) и оставили полученную смесь нагреваться до 23 °C в течение 3 часов. Реакцию погасили добавлением воды и экстрагировали смесь дихлорметаном. Содержимое высушили, концентрировали in vacuo и очистили хроматографией на силикагеле с получением желаемого соединения, **Соединения I-543** (6,2 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,17 (с, 1 H), 9,11 (д, 1 H), 8,76 (д, 1 H), 8,00 (д, 1 H), 7,66 (с, 1 H), 7,54 (т, 1 H), 7,30 - 7,39 (м, 1 H), 7,27 (д, 1 H), 7,21 - 7,26 (м, 1 H), 7,12 (т, 1 H), 6,89 (т, 1 H), 5,93 (с, 2 H), 3,99 (д, 2 H), 2,98 (с, 3 H).

Соединение I-584

К раствору **Соединения I-520** (1 экв.) в дихлорметане добавили изоцианатотриметилсилан (1,1 экв.) и нагревали полученную суспензию до 40 °C в течение 18 часов. После завершения реакции растворитель удалили in vacuo, а полученный остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-584** (16 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,02 (с, 1 H), 9,10 (д, 1 H), 8,73 (д, 1 H), 7,99 (д, 1 H), 7,59 - 7,68 (м, 1 H), 7,30 - 7,37 (м, 1 H), 7,19 - 7,27 (м, 2 H), 7,12 (т, 1 H), 6,89 (т, 1 H), 6,25 (т, 1 H), 5,93 (с, 2 H), 5,72 (с, 2 H), 3,90 (д, 2 H).

Соединение I-585

К раствору **Соединения I-520** (1 экв.) в дихлорметане добавили изопропилизоцианат (1,1 экв.) и нагревали полученную смесь до 40 °C в течение 18 часов. После завершения реакции растворители удалили in vacuo, а полученный остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-585** (19 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,04 (с, 1 H), 9,10 (д, 1 H), 8,72 (д, 1 H), 7,98 (д, 1 H), 7,64 (с, 1 H), 7,30 - 7,38 (м, 1 H), 7,19 - 7,28 (м, 2 H), 7,12 (тд, 1 H), 6,85 - 6,95 (м, 1 H), 6,09 (д, 1 H), 6,01 (т, 1 H), 5,92 (с, 2 H), 3,92 (д, 2 H), 3,58 - 3,71 (м, 1 H), 1,03 (д, 6 H).

Соединение I-586

К раствору **Соединения I-520** (1 экв.) и триэтиламина (2 экв.) в дихлорметане добавили диметилсульфамоилхлорид (1,5 экв.) и нагревали смесь при 40 °C в течение 18 часов. После завершения реакции растворители удалили in vacuo, а полученный остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-586** (9 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,12 (с, 1 H), 9,10 (д, 1 H), 8,75 (д, 1 H), 8,00 (д, 1 H), 7,64 (с, 1 H), 7,58 (т, 1 H), 7,30 - 7,38 (м, 1 H), 7,19 - 7,27 (м, 2 H), 7,12 (тд, 1 H), 6,90 (т, 1 H), 5,92 (с, 2 H), 3,92 (д, 2 H), 2,67 (с, 6 H).

Соединение I-633

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-6-ил)метанол и нагревали содержимое до 100 °C в течение 48 часов в виде раствора в ТГФ/диоксане/воде (1:10:1). Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, затем обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-633** (6 мг, выход 36%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,11 (д, 1 H), 8,46 (д, 1 H), 7,67 (с, 1 H), 7,30 - 7,38 (м, 1 H), 7,28 (д, 1 H), 7,19 - 7,25 (м, 1 H), 7,11 (т, 1 H), 6,85 (т, 1 H), 5,88 - 5,98 (м, 2 H), 5,61 (д, 1 H), 5,20 (т, 1 H), 5,13 (ш с, 1 H), 4,82 (д, 1 H), 4,38 - 4,51 (м, 2 H), 3,64 (дт, 1 H), 3,50 - 3,59 (м, 1 H).

Соединение I-466

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2,2,2-трифторэтанамин (в виде соли HCl) и нагревали содержимое до 90-100 °C в течение 42 часов. Неочищенный материал очистили препаративной ВЭЖХ, используя градиент 25-80% ацетонитрила в воде (с 0,1% ТФК), с получением желаемого соединения, **Соединения I-466** (35 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,76 (д, 1 H), 8,20 (д, 1 H), 7,46 (с, 1 H), 7,28 (прибл. к, 1 H), 7,10 (м, 1 H), 7,03 (прибл. т, 1 H), 6,92 (д, 1 H), 6,80 (прибл. т, 1 H), 5,97 (с, 2 H), 4,44 (к, 2 H).

Соединение I-487

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-(метилсульфонил)этанамин (в виде соли HCl) и нагревали содержимое до 100 °C в течение 17 часов. Содержимое охладили до температуры окружающей среды, разбавили водой и

подкислили до pH 3 при помощи 1 н. раствора HCl. Полученный осадок отфильтровали и высушили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-487** (56 мг, выход 91%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,10 (д, 1 H), 8,24 (д, 1 H), 7,93 (ш т, 1 H), 7,54 (с, 1 H), 7,33 (прибл. к, 1 H), 7,22 (м, 1 H), 7,18 (д, 1 H), 7,11 (прибл. т, 1 H), 6,88 (прибл. т, 1 H), 5,89 (с, 2 H), 3,87 (дт, 2 H), 3,46 (т, 2 H), 3,06 (с, 3 H).

Соединение I-502

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (1-аминоциклопропил)метанол (в виде соли HCl) и нагревали содержимое до 100 °C в течение 6,5 часов. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 15% ацетонитрила-метанола (7:1) в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-502** (54 мг, выход 90%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,10 (д, 1 H), 8,18 (д, 1 H), 8,00 (с, 1 H), 7,41 (с, 1 H), 7,33 (прибл. к, 1 H), 7,24-7,20 (м, 1 H), 7,22 (д, 1 H), 7,11 (прибл. т, 1 H), 6,89 (прибл. т, 1 H), 5,86 (с, 2 H), 4,89 (т, 1 H), 3,63 (д, 2 H), 0,85 (м, 2 H), 0,77 (м, 2 H).

Соединение I-581

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-аминопропанамид (в виде соли HCl) и нагревали содержимое до 100 °C в течение 21 часа. Содержимое охладили до температуры окружающей среды, разбавили водой и подкислили до pH 4 при помощи 1 н. раствора HCl. Полученный осадок отфильтровали и высушили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-581** (66 мг, выход 89%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,08 (д, 1 H), 8,17 (д, 1 H), 7,65 (т, 1 H), 7,50 (с, 1 H), 7,34 (ш с, 1 H), 7,32 (прибл. к, 1 H), 7,24-7,18 (м, 1 H), 7,21 (д, 1 H), 7,10 (прибл. т, 1 H), 6,86 (ш с, 1 H), 6,84 (м, 1 H), 5,90 (с, 2 H), 3,67 (дт, 2 H), 2,45 (т, 2 H).

Соединение I-515

Раствор **Соединения I-358** в дихлорметане обработали *N,N*-диизопропилэтиламином (2 экв.), затем *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфатом (HATU, 1,5 экв.). Спустя 1 час добавили аммиак (0,5 н. раствор в диоксане, 3 экв.) и перемешивали светлый коричневато-оранжевый раствор в течение 21 часа. Полученную светлую желто-коричневую суспензию разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. Неочищенный материал очистили

хроматографией на силикагеле, используя градиент 10-15% ацетонитрила-метанола (7:1) в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-515** (36 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,76 (с, 1 H), 8,10 (д, 1 H), 7,42 (с, 1 H), 7,28 (прибл. к, 1 H), 7,10 (м, 1 H), 7,05 (прибл. т, 1 H), 6,90 (с, 1 H), 6,89 (м, 1 H), 5,96 (с, 2 H), 3,88 (с, 2 H), 1,20 (м, 2 H), 1,02 (м, 2 H).

Соединение I-536

Раствор **Соединения I-86** в дихлорметане обработали *N,N*-диизопропилэтиламином (2 экв.), затем HATU (1,5 экв.). Спустя 1 час добавили аммиак (0,5 н. раствор в диоксане, 3 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 24 часов. Полученную смесь разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 10-25% ацетонитрила-метанола (7:1) в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-536** (33 мг, выход 81%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,47 (д, 1 H), 8,15 (д, 1 H), 7,28 (с, 1 H), 7,22 (прибл. к, 1 H), 7,03 (прибл. т, 1 H), 6,99 (прибл. т, 1 H), 6,94 (прибл. т, 1 H), 6,61 (д, 1 H), 6,56 (ш с, 1 H), 5,99 (д, 1 H), 5,89 (д, 1 H), 5,60 (д, 1 H), 5,50 (ш с, 1 H), 4,57 (прибл. т, 1H), 2,32 (м, 1 H), 1,09 (д, 3 H), 1,07 (д, 3 H).

Соединение I-537

Раствор **Соединения I-69** в дихлорметане обработали *N,N*-диизопропилэтиламином (2 экв.), затем HATU (1,5 экв.). Спустя 1 час добавили аммиак (0,5 н. раствор в диоксане, 3 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 24 часов. Полученную смесь разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 10-25% ацетонитрила-метанола (7:1) в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-537** (27 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,11 (д, 1 H), 8,23 (д, 1 H), 7,57 (ш с, 1 H), 7,53 (с, 1 H), 7,38-7,30 (м, 2 H), 7,24-7,16 (м, 2 H), 7,16 (д, 1 H), 7,10 (прибл. т, 1 H), 6,85 (прибл. т, 1 H), 5,87 (с, 2 H), 4,42 (прибл. т, 1H), 2,20 (м, 1 H), 0,97 (прибл. т, 6 H).

Соединение I-538

Раствор **Соединения I-85** в дихлорметане обработали *N,N*-диизопропилэтиламином (2 экв.), затем HATU (1,5 экв.). Спустя 1 час добавили аммиак (0,5 н. раствор в диоксане, 3 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 24 часов.

Полученную смесь разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 10-25% ацетонитрила-метанола (7:1) в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-538** (36 мг, выход 86%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,10 (д, 1 H), 8,22 (м, 2 H), 7,40 (ш с, 1 H), 7,36-7,28 (м, 2 H), 7,23 (м, 1 H), 7,15 (с, 1 H), 7,11 (прибл. т, 1 H), 6,98 (ш с, 1 H), 6,86 (прибл. т, 1 H), 5,86 (с, 2 H), 1,42 (м, 2 H), 1,02 (м, 2 H).

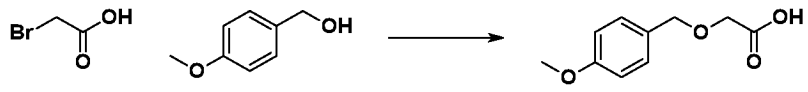
Соединение I-546

Суспензию **Соединения I-67** в дихлорметане обработали ди(1*H*-имидазол-1-ил)метаноном (CDI, 3 экв.) и нагревали полученную смесь при 45 °C в течение 1 часа 40 минут. После охлаждения до температуры окружающей среды добавили метансульфонамид (5 экв.) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 1 экв.) и нагревали реакционную смесь при 45 °C в течение 1 часа. Полученную смесь охладили до температуры окружающей среды, погасили 1 н. раствором HCl и экстрагировали дихлорметаном/изопропанолом (4:1). Неочищенное твердое вещество растворили в воде с добавлением 1 н. раствора NaOH и подкислили до pH 3-4, добавляя по каплям 1 н. раствор HCl. Полученный осадок отфильтровали и высушили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-546** (39 мг, выход 80%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 12,1 (с, 1 H), 9,11 (д, 1 H), 8,27 (д, 1 H), 8,17 (ш с, 1 H), 7,52 (с, 1 H), 7,32 (прибл. к, 1 H), 7,22 (м, 1 H), 7,12 (д, 1 H), 7,10 (м, 1 H), 6,79 (прибл. т, 1 H), 5,88 (с, 2 H), 4,12 (д, 2 H), 3,17 (с, 3 H).

Соединение I-566

Указанное в заголовке соединение синтезировали в 4 стадии:

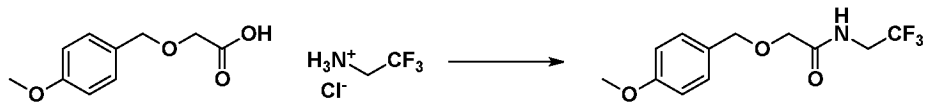


Стадия 1: Синтез 2-((4-метоксибензил)окси)уксусной кислоты

К раствору (4-метоксифенил)метанола (1 экв.) и 2-бромуксусной кислоты (1,2 экв.) в безводном ТГФ при 0 °C 3 порциями добавили гидрид натрия (60% масс./масс. В минеральном масле, 3 экв.). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 4 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды добавили воду и промыли полученную смесь гексанами. Водную фазу подкислили до pH 2 при помощи 1 н. раствора HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили, отфильтровали и удалили

растворитель in vacuo. В результате очистки хроматографией на силикагеле с использованием 50% этилацетата в гексанах получили 2-((4-метоксибензил)окси)уксусную кислоту (0,51 г, выход 71%) в виде прозрачного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,29 (м, 2 H), 6,90 (м, 2 H), 4,59 (с, 2 H), 4,10 (с, 2 H), 3,81 (с, 3 H).



Стадия 2: Синтез 2-((4-метоксибензил)окси)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)ацетамида

Раствор 2-((4-метоксибензил)окси)уксусной кислоты (1 экв.) в дихлорметане обработали *N,N*-диизопропилэтиламином (1,5 экв.), затем HATU (1,2 экв.). Спустя 30 минут добавили *N,N*-диизопропилэтиламин (2 экв.) и 2,2,2-трифторэтанамина гидрохлорид (2 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 17 часов. Полученную смесь разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 10-20% этилацетата в гексанах, с получением 2-((4-метоксибензил)окси)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)ацетамида (0,28 г, выход 78%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,26 (д, 2 H), 6,91 (д, 2 H), 6,89 (ш с, 1 H), 4,52 (с, 2 H), 4,02 (с, 2 H), 3,93 (дк, 2 H), 3,82 (с, 3 H).

Стадия 3: Синтез *N*-(5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-((4-метоксибензил)окси)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)ацетамида

Суспензию 3-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1*H*-пиразол-5-ил)изоксазола (1 экв.), 2-((4-метоксибензил)окси)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)ацетамида (1 экв.) и карбоната цезия (0,8 экв.) в безводном диоксане нагревали при 100 °C в течение 4 дней. Полученную смесь вылили в полунасыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 10-20% этилацетата в гексанах, с получением *N*-(5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-((4-метоксибензил)окси)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)ацетамида (16 мг, выход 12%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,65 (д, 1 H), 8,49 (д, 1 H), 7,32 (с, 1 H), 7,22 (прибл. к, 1 H), 7,07-6,96 (м, 4 H), 6,89 (прибл. т, 1 H), 6,73 (д, 2 H), 6,60 (д, 1 H), 6,01 (с, 2 H), 4,68 (к, 2 H), 4,33 (с, 2 H), 4,31 (с, 2 H), 3,71 (с, 3 H).

Стадия 4: Синтез **Соединения I-566**

Двухфазный раствор *N*-(5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)-пиримидин-4-ил)-2-((4-метоксибензил)окси)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)ацетамида (1 экв.) в дихлорметане/воде (10:1) обработали 2,3-дихлор-5,6-дициано-*п*-бензохиноном (DDQ, 1,2 экв.) и перемешивали в течение 20 часов. Добавили дополнительное количество DDQ (2,4 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 5 дней. Реакционную смесь разбавили дихлорметаном и отфильтровали. Неочищенный раствор высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 15-50% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-566** (2,6 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,78 (д, 1 H), 8,55 (д, 1 H), 7,44 (с, 1 H), 7,26 (прибл. к, 1 H), 7,09 (м, 1 H), 7,03 (прибл. т, 1 H), 6,87 (д, 1 H), 6,80 (прибл. т, 1 H), 5,97 (с, 2 H), 5,16 (с, 2 H), 3,94 (к, 2 H).

Соединение I-457

Указанное в заголовке соединение синтезировали в 2 стадии:

Стадия 1: Синтез 3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1*H*-пиразол-5-карбонитрила

Суспензию 3-(5-фтор-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1*H*-пиразол-5-карбонитрила (указанное соединение описано в предыдущей публикации на патент WO2013/101830) в фосфорилтрихлориде (50 экв.) в качестве растворителя нагревали до 65 °C в течение 2 часов 15 минут. Реакционную смесь высушили под потоком азота, а затем дважды концентрировали из толуола. Полученное красновато-коричневое маслянистое твердое вещество высушили in vacuo и использовали на следующей стадии без дополнительной обработки.

Стадия 2: Синтез **Соединения I-457**

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве хлорпиримидинового реагента использовали 3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1*H*-пиразол-5-карбонитрил и в качестве аминного реагента использовали (2*R*,3*S*)-3-метилпиперидин-2-карбоновую кислоту, и нагревали содержимое до 100 °C в течение 18 часов. Содержимое охладили до температуры окружающей среды, разбавили водой, подкислили до pH 3 при помощи 1 н. раствора HCl и экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 25-80% ацетонитрила в воде (с 0,1% ТФК),

с получением желаемого соединения, **Соединения I-457** (18 мг, выход 38% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,32 (д, 1 H), 7,65 (с, 1 H), 7,41 (прибл. к, 1 H), 7,36 (прибл. т, 1 H), 7,23-7,13 (м, 2 H), 5,71 (с, 2 H), 5,17 (д, 1 H), 4,48 (ш д, 1 H), 3,78 (прибл. т, 1 H), 2,13 (м, 1 H), 1,94 (м, 1 H), 1,78 (м, 2 H), 1,54 (м, 1 H), 1,22 (д, 3 H).

Соединение I-474

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что вместо **Промежуточного соединения 1** использовали 3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1*H*-пиразол-5-карбонитрил (полученный на стадии 1 синтеза **Соединения I-457**, в качестве аминного реагента использовали 2-(аминометил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол и нагревали содержимое до 100 °C в течение 16 часов. Содержимое охладили до температуры окружающей среды, разбавили водой, подкислили до pH 3 при помощи 1 н. раствора HCl и экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 25-80% ацетонитрила в воде (с 0,1% ТФК), с получением желаемого соединения, **Соединения I-474** (31 мг, выход 49% за 2 стадии из 3-(5-фтор-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1*H*-пиразол-5-карбонитрила) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,30 (с, 1 H), 7,49 (прибл. т, 1 H), 7,38 (с, 1 H), 7,35 (прибл. к, 1 H), 7,17 (прибл. т, 1 H), 7,12 (прибл. т, 1 H), 5,65 (ш с, 1 H), 5,60 (с, 2 H), 4,12 (д, 2 H). Один из заменяемых протонов не наблюдали.

Соединение I-480

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что вместо **Промежуточного соединения 1** использовали 3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1*H*-пиразол-5-карбонитрил (полученный на стадии 1 синтеза **Соединения I-457**) и в качестве аминного реагента использовали 1-(1-карбоксициклопропил)-*N*-метилметанамин (в виде соли HCl) и нагревали содержимое до 100 °C в течение 17 часов. Содержимое охладили до температуры окружающей среды, разбавили водой, подкислили до pH 3 с помощью1 н. раствора HCl и экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. Неочищенный материал очистили препаративной ВЭЖХ, используя градиент 15-70% ацетонитрила в воде (с 0,1% ТФК), с получением желаемого соединения, **Соединения I-480** (90 мг, выход 66% за 2 стадии из 3-(5-фтор-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1*H*-пиразол-5-карбонитрила) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 12,3 (ш с, 1 Н), 8,24 (д, 1 Н), 7,66 (с, 1 Н), 7,44 (прибл. к, 1 Н), 7,36 (прибл. т, 1 Н), 7,30-7,22 (м, 2 Н), 5,65 (с, 2 Н), 3,99 (с, 2 Н), 3,24 (д, 3 Н), 1,13 (м, 2 Н), 1,01 (м, 2 Н).

Соединение I-476

Раствор **Соединения I-474** в 1 н. растворе NaOH (избыток) нагревали при 65 °С в течение 70 минут. Реакционную смесь охладили до температуры окружающей среды и подкислили до pH 3 при помощи 1 н. раствора HCl. Полученный осадок отфильтровали и высушили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-476** (13 мг, выход 77%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 8,50 (с, 1 Н), 8,34 (д, 1 Н), 8,03 (ш т, 1 Н), 7,35 (прибл. к, 1 Н), 7,32 (с, 1 Н), 7,22 (м, 1 Н), 7,13 (прибл. т, 1 Н), 7,02 (прибл. т, 1 Н), 5,87 (с, 2 Н), 4,13 (д, 2 Н). Заменяемый протон карбоновой кислоты не наблюдали.

Соединение I-481

Суспензию **Соединения I-480** в воде обработали 1 н. раствором NaOH (2 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Реакционную смесь подкислили до pH 3 при помощи 1 н. раствора HCl. Полученный осадок отфильтровали и высушили in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-481** (7,4 мг, выход 64%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 12,3 (ш с, 1 Н), 8,22 (д, 1 Н), 8,14 (ш с, 1 Н), 7,60 (ш с, 1 Н), 7,53 (с, 1 Н), 7,33 (прибл. к, 1 Н), 7,21 (м, 1 Н), 7,12 (прибл. т, 1 Н), 6,90 (прибл. т, 1 Н), 5,90 (с, 2 Н), 3,99 (с, 2 Н), 3,24 (д, 3 Н), 1,14 (м, 2 Н), 1,02 (м, 2 Н).

Соединение I-327

К смеси, содержащей 1,2-диэтоксициклобутендион (1,3 экв.) и гидрид натрия [60% дисперсия в минеральном масле] (1 экв.) в ТГФ добавили **Промежуточное соединение 2** (1 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа, затем сняли с ледяной бани и оставили перемешиваться при 23 °С в течение 24 часов. Смесь разбавили этилацетатом и промыли 1 н. раствором HCl. Органический слой высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и выпарили с получением твердого вещества. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-327** (90 мг, выход 43%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,12 (д, 1 Н), 8,69 (д, 1 Н), 7,67 (с, 1 Н), 7,30 - 7,38 (м, 1 Н), 7,29 (д, 1 Н), 7,24 (д, 1 Н), 7,20 (д, 1 Н), 7,09 - 7,15 (м, 1 Н), 6,86 - 6,92 (м, 1 Н), 5,92 (с, 2 Н), 4,81 (к, 2 Н), 1,36 (т, 3 Н).

Соединение I-402

Смесь **Соединения I-327** (1 экв.) и HCl [1,0 М водный раствор] (1 экв.) в MeOH нагревали до 65 °C в течение 2 часов. После охлаждения смеси до 23 °C образовался желтый осадок, который собрали фильтрацией и промыли минимальным количеством метанола. Собранный осадок высушили под вакуумом с получением желаемого соединения, **Соединения I-402** (50 мг, выход 76%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,08 - 9,17 (м, 1 H), 8,64 (д, 1 H), 7,73 (с, 1 H), 7,30 - 7,42 (м, 1 H), 7,28 (с, 1 H), 7,17 - 7,26 (м, 2 H), 7,12 (т, 1 H), 6,90 - 7,04 (м, 1 H), 5,85 - 6,03 (м, 2 H).

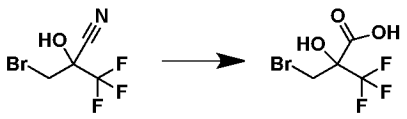
Соединение I-456

К холодному раствору триэтиламина (1,5 экв.) в дихлорметане при 0 °C добавили хлорсульфонилизоцианат (1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 минут. К полученной смеси добавили **Промежуточное соединение 2** (1 экв.) и *трет*-бутанол (1,5 экв.) и перемешивали содержимое при 23 °C в течение 24 часов. Смесь разбавили этилацетатом и промыли водой. Осадок удалили фильтрацией. Органический слой высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением неочищенного маслянистого вещества, которое очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% этилацетата в гексанах, с получением *трет*-бутил-N-(2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)сульфамоилкарбамата, желаемого B°C-защищенного промежуточного сульфамида. Указанное промежуточное соединение растворили в метаноле и обработали HCl [4,0 М раствор в 1,4-диоксане] (5 экв.) и перемешивали при 23 °C в течение 24 часов. Смесь концентрировали in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-456** (26 мг, выход 6%, соль HCl) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,85 (д, 1 H), 8,54 (д, 1 H), 7,88 (с, 1 H), 7,26 - 7,34 (м, 2 H), 7,00 - 7,14 (м, 4 H), 6,05 - 6,08 (м, 2 H).

Соединение I-467

Указанное в заголовке соединение синтезировали в 3 стадии:



Стадия 1: Синтез 2-(бромметил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропановой кислоты.

Смесь 2-(бромметил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаннитрила (1 экв.), воды (1 экв.) и концентрированной серной кислоты (4 экв.) нагревали до 110 °C в закрытой пробирке в течение 1 часа. Смесь вылили на лед и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали in vacuo с

получением 2-(бромметил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропановой кислоты (1,3 г, выход 33%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 3,89 (д, 1 H), 3,63 - 3,69 (м, 1 H).

Стадия 2: Синтез 2-(аминометил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропановой кислоты.

Смесь гидроксида аммония [28% раствор в воде] (10 экв.) и 2-(бромметил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропановой кислоты (1 экв.) перемешивали при 23 °C в течение 24 часов. Смесь концентрировали in vacuo. Полученное твердое вещество обработали минимальным количеством этанола. Осадок собрали фильтрацией и высушили под вакуумом с получением 2-(аминометил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропановой кислоты (412 мг, выход 43%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 2,86 - 3,27 (м, 2 H).

Стадия 3: Синтез **Соединения I-467**

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-(аминометил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропановую кислоту (4 экв.), использовали 6 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 85 °C в виде раствора в 1,4-диоксане/воде (4:1) в течение 24 часов. Смесь охладили до 23 °C и разбавили этилацетатом. Органический слой промыли насыщенным раствором хлорида аммония, высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением неочищенного твердого вещества. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-467** (50 мг, выход 7% на стадии 3) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 8,28 (д, 1 H), 7,59 (т, 1 H), 7,46 (с, 1 H), 7,30 - 7,36 (м, 1 H), 7,16 - 7,24 (м, 2 H), 7,10 (т, 1 H), 6,91 (т, 1 H), 5,88 (с, 2 H), 4,24 (дд, 1 H), 3,84 (дд, 1 H).

Соединение I-468

Смесь CDI (6 экв.) и 3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропановой кислоты (6 экв.) в ТГФ нагревали до 90 °C в течение 1 часа. К этой смеси добавили 2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-5-морфолинопиримидин-4-амин (указанное промежуточное соединение описано в опубликованной ранее заявке на патент WO2012/3405A1; 1 экв.). Смесь перемешивали при 90 °C в течение 24 часов. Смесь разбавили в этилацетате и промыли 1 н. раствором HCl. Органический слой высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и выпарили с получением неочищенного маслянистого вещества.

Маслянистое вещество очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-468** (18 мг, 62%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,76 (д, 1 H), 8,64 (с, 1 H), 7,60 - 7,63 (м, 1 H), 7,20 - 7,26 (м, 1 H), 7,00 - 7,06 (м, 1 H), 6,98 (т, 1 H), 6,92 (д, 1 H), 6,74 - 6,83 (м, 1 H), 5,93 (с, 2 H), 3,88 - 3,92 (м, 4 H), 3,04 - 3,09 (м, 4 H).

Соединение I-473

К смеси 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-пиримидин-4-амина (указанное промежуточное соединение описано в опубликованной ранее заявке на патент WO2012/3405 A1, 1 экв.) и 3,3,3-трифтор-2-(трифторметил)-2-((триметилсилил)окси)пропаноилхлорида (3 экв.) [полученного по способу, описанному в публикации Aicher, T.D. *et al. J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 245, Method J.] в ТГФ при 23 °C очень медленно добавили LiHMDS (2,0 M в ТГФ, 3 экв.). Экзотермическая реакционная смесь сразу стала темно-коричневой. Смесь перемешивали при 23 °C в течение 1 часа, затем разбавили в этилацетате и промыли 1 н. раствором HCl. Осадок удалили фильтрацией. Органический слой высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением неочищенного маслянистого вещества. Маслянистое вещество очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-30% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-473** (11 мг, выход 3%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,83 (д, 1 H), 8,80 (с, 1 H), 7,60 (с, 1 H), 7,27 - 7,33 (м, 1 H), 7,09 - 7,15 (м, 1 H), 7,06 (т, 1 H), 6,94 (д, 1 H), 6,90 (т, 1 H), 6,00 (с, 2 H).

Соединение I-477

К смеси 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-пиримидин-4-амина (описанного в WO2012/3405 A1, 1 экв.) и морфолин-4-карбонилхлорида (1,2 экв.) в ТГФ при 23 °C очень медленно добавили LiHMDS (2,0 M в ТГФ, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 23 °C в течение 24 часов. Смесь разбавили в этилацетате и промыли 1 н. раствором HCl. Органический слой высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и выпарили с получением неочищенного маслянистого вещества. Маслянистое вещество очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-5% метанола в ДХМ, с получением желаемого продукта, **Соединения I-477** (24 мг, выход 18%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,49 - 8,54 (м, 1 H), 7,47 (с, 1 H), 7,33 - 7,42 (м, 1 H), 7,23 - 7,30 (м, 1 H), 7,12 - 7,22 (м, 1 H), 6,99 - 7,11 (м, 2 H), 6,87 (д, 1 H), 5,95 (с, 2 H), 3,72 (к, 4 H), 3,56 - 3,62 (м, 4 H).

Соединение I-482

К холодной смеси трифосгена (0,75 экв.) и 3-бром-1,1,1-трифторпропан-2-ола (1,5 экв.) в дихлорметане добавили пиридин (1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 минут. В отдельной колбе охладили суспензию **Промежуточного соединения 2** (1 экв.) и пиридина до 0 °C. В полученную суспензию шприцом перенесли смесь трифосгена и бромпропанола. Полученную смесь нагревали до 60 °C в течение 24 часов. Содержимое разбавили в этилацетате и промыли 1 н. раствором HCl. Органический слой высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и выпарили с получением неочищенного маслянистого вещества. Маслянистое вещество очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-482** (46 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,79 (д, 1 H), 8,50 (д, 1 H), 8,11 - 8,14 (м, 1 H), 7,43 (с, 1 H), 7,19 - 7,27 (м, 1 H), 6,96 - 7,10 (м, 2 H), 6,87 - 6,93 (м, 1 H), 6,62 (д, 1 H), 5,99 - 6,03 (м, 2 H), 4,99 - 5,07 (м, 1 H), 4,57 - 4,65 (м, 1 H), 4,49 - 4,56 (м, 1 H).

Соединение I-492

Раствор 2,2-бис(трифторметил)-2-гидроксиуксусной кислоты (3 экв.) и CDI (3 экв.) в ТГФ нагревали до 80 °C в течение 1 часа. К полученной смеси добавили раствор 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина (промежуточное соединение, описанное в предыдущей WO2012/3405 A1; 1 экв.) в NMP. Полученную смесь нагревали в микроволновом реакторе до 200 °C в течение 1 часа. Содержимое разбавили в этилацетате и промыли водой. Органический слой высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и высушили in vacuo с получением неочищенного маслянистого вещества. Маслянистое вещество очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% этилацетата в гексанах, с получением желаемого продукта, **Соединения I-492** (25 мг, выход 8%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,48 (д, 1 H), 7,37 (с, 1 H), 7,18 - 7,25 (м, 2 H), 7,00 - 7,06 (м, 1 H), 6,98 (т, 1 H), 6,85 (т, 1 H), 6,59 (д, 1 H), 5,99 (с, 2 H).

Соединение I-493

Смесь **Соединения I-403** (1 экв.), HOBT (3 экв.), триэтиламина (3 экв.), HATU (3 экв.) и циклопропиламина (3 экв.) в ДМФ перемешивали при 23 °C в течение 24 часов. Смесь разбавили этилацетатом и последовательно промыли 1 н. раствором HCl, насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным солевым раствором. Органический слой высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением неочищенного маслянистого вещества. Маслянистое вещество очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% этилацетата в гексанах, с

получением желаемого продукта, **Соединения I-493** (20,4 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,76 - 8,80 (м, 1 H), 8,25 - 8,29 (м, 1 H), 7,47 - 7,49 (м, 1 H), 7,24 - 7,31 (м, 1 H), 7,07 - 7,14 (м, 1 H), 7,03 (т, 1 H), 6,87 - 6,90 (м, 1 H), 6,77 (т, 1 H), 5,95 - 5,99 (м, 2 H), 5,87 - 5,94 (м, 1 H), 2,70 - 2,77 (м, 1 H), 0,70 - 0,78 (м, 2 H), 0,47 - 0,54 (м, 2 H).

Соединение I-504

Указанное в заголовке соединение синтезировали в 2 стадии:

Стадия 1: Синтез 2-бром-3,3,3-трифторпропил-(2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)карбамата.

К холодной смеси трифосгена (0,9 экв.) и 2-бром-3,3,3-трифторпропан-1-ола (2 экв.) в ТГФ добавили пиридин (2 экв.). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 минут. В отдельной колбе охладили суспензию **Промежуточного соединения 2** (1 экв.) в пиридине (2 экв.) до 0 °C. К полученной суспензии шприцом добавили смесь трифосгена и бромпропанола и нагревали полученную смесь до 60 °C в течение 24 часов. Содержимое концентрировали in vacuo, а остаток разбавили этилацетатом и промыли 1 н. раствором HCl. Органический слой высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением неочищенного маслянистого вещества. Маслянистое вещество очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% этилацетата в гексанах, с получением желаемого промежуточного карбамата, 2-бром-3,3,3-трифторпропил-(2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)карбамата (77 мг, выход 4%) в виде светло-коричневого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,46 - 8,48 (м, 1 H), 8,07 (ш с, 1 H), 7,86 (д, 1 H), 7,44 - 7,47 (м, 1 H), 7,17 - 7,24 (м, 1 H), 7,00 - 7,07 (м, 1 H), 6,93 - 7,00 (м, 1 H), 6,78 - 6,85 (м, 1 H), 6,57 - 6,62 (м, 1 H), 6,02 (с, 2 H), 4,28 (квинтет, 1 H), 3,93 - 4,15 (м, 2 H).

Стадия 2: Синтез **Соединения I-504**

К раствору 2-бром-3,3,3-трифторпропил-(2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)карбамата (1 экв.) в ТГФ добавили LiHMDS (2,0 М в ТГФ, 1 экв.). Смесь закрыли и нагревали до 60 °C в течение 2 дней. Смесь разбавили этилацетатом и промыли водой. Органический слой высушили при помощи $MgSO_4$, отфильтровали и выпарили с получением неочищенного маслянистого вещества. Маслянистое вещество очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% этилацетата в гексанах, и перекристаллизовали из смеси диэтилового эфира и гексанов с получением желаемого продукта, **Соединения I-504** (7 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,13 (с, 1 H), 8,84 (с, 1 H), 7,99 (д, 1 H), 7,70 (с, 1 H), 7,31 - 7,38 (м, 1 H), 7,19 - 7,26 (м, 2 H), 7,12 (т, 1 H), 6,91 (т, 1 H), 6,03 - 6,09 (м, 1 H), 5,86 - 5,98 (м, 2 H), 4,73 - 4,80 (м, 2 H).

Соединение I-544

Смесь **Соединения I-419** (1 экв.) и алюмогидрида лития (2 экв.) в ТГФ нагревали до 60 °C в течение 24 часов. Смесь охладили до 23 °C, затем последовательно обработали водой (x мл/x г алюмогидрида лития), 15% NaOH (водн.) (x мл/x г алюмогидрида лития) и водой (3x мл/x г алюмогидрида лития). Осадок удалили фильтрацией, а фильтрат концентрировали in vacuo с получением промежуточного амина в виде желтого твердого вещества. Промежуточное соединение суспендировали в ТГФ и через шприц по каплям добавили раствор метансульфонилхлорида (1 М в ТГФ, 2 экв.) и пиридина (3 экв.) в ТГФ. Смесь перемешивали при 23 °C в течение 3 часов, затем разбавили в этилацетате и промыли 1 н. раствором HCl. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением неочищенного маслянистого вещества. Маслянистое вещество очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% этилацетата в гексанах, с получением желаемого продукта, **Соединения I-544** (4 мг, выход 19%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,71 - 8,78 (м, 1 H), 8,22 (д, 1 H), 7,51 (с, 1 H), 7,22 - 7,32 (м, 1 H), 6,97 - 7,15 (м, 2 H), 6,89 - 6,96 (м, 1 H), 6,69 - 6,83 (м, 1 H), 5,99 - 6,05 (м, 2 H), 5,56 (с, 1 H), 3,03 - 3,23 (м, 2 H), 2,68 - 2,83 (с, 3 H), 1,95 - 2,08 (м, 2 H).

Соединение I-575

Указанное в заголовке соединение синтезировали в 3 стадии:

Стадия 1: Синтез (*R*)-1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)пропан-2-ола.

Смесь **Соединения I-316** (1 экв.), имидазола (2 экв.) и TBDMS-Cl (1 экв.) в ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Смесь разбавили в этилацетате и промыли 1 н. раствором HCl. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением неочищенного маслянистого вещества. Маслянистое вещество очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% этилацетата в гексанах, с получением желаемого промежуточного соединения, (*R*)-1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)пропан-2-ола (258 мг, выход 63%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,34 (д, 1 H), 8,04 - 8,07 (м, 1 H), 7,23 (ш с, 1 H), 7,06 - 7,13 (м, 1 H), 6,82 - 6,97 (м, 3 H), 6,76 (т, 1 H), 5,84 - 5,90 (м, 2 H), 3,80 - 3,89 (м, 1 H), 3,47 - 3,66 (м, 4 H), 0,79 - 0,84 (м, 9 H), 0,03 (м, 6 H).

Стадия 2: Синтез (*R*)-5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она.

Смесь (*R*)-1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)пропан-2-ола (1 экв.), 2,6-диметилпиридина (2 экв.) и трифосгена (0,7 экв.) в ТГФ перемешивали при 23 °C в течение 30 минут. Затем смесь нагревали до 60 °C в течение 24 часов. Содержимое разбавили в этилацетате и промыли водой. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением неочищенного маслянистого вещества. Маслянистое вещество очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% этилацетата в гексанах, с получением желаемого TBS-защищенного промежуточного карбамата, (*R*)-5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она (221 мг, выход 82%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,54 (д, 1 H), 8,36 (д, 1 H), 7,24 (с, 1 H), 7,05 - 7,13 (м, 1 H), 6,84 - 6,97 (м, 2 H), 6,72 - 6,81 (м, 1 H), 6,47 (д, 1 H), 5,87 (с, 2 H), 4,65 - 4,74 (м, 1 H), 4,24 - 4,32 (м, 1 H), 4,16 (дд, 1 H), 3,83 (м, 2H), 0,74 - 0,82 (м, 9 H), 0,00 (д, 6 H).

Стадия 3: Синтез **Соединения I-575**

К холодному раствору (*R*)-5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(5-фтор-2-

-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она (1 экв.) в ТГФ при 25 °C добавили раствор TBAF (1 М в ТГФ, 1 экв.). После перемешивания смеси при 23 °C в течение 30 минут смесь погасили водой и разбавили этилацетатом. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением неочищенного маслянистого вещества. Маслянистое вещество очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% этилацетата в гексанах. После дополнительной очистки перекристаллизацией из смеси дихлорметана и диэтилового эфира получили желаемое соединение, **Соединение I-575** (10 мг, выход 4% за 3 стадии) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 8,25 (д, 1 H), 8,02 (т, 1 H), 7,53 (с, 1 H), 7,30 - 7,39 (м, 1 H), 7,17 - 7,25 (м, 2 H), 7,11 (тд, 1 H), 6,85 - 6,91 (м, 1 H), 5,88 (с, 2 H), 5,06 (дк, 1 H), 4,61 (т, 1 H), 4,45 (дд, 1 H), 3,83 (м, 2 H).

Соединение I-490

Смесь 4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(трифторметил)бутановой кислоты (1,5 экв.) и CDI (1,5 экв.) в ТГФ кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. К полученной смеси одной порцией добавили **Промежуточное соединение 2** (1 экв.). Смесь разбавили в этилацетате и промыли 1 н. раствором HCl. Органический слой высушили, отфильтровали

и выпарили с получением маслянистого вещества. Маслянистое вещество очистили хроматографией на силикагеле, используя изократический градиент 80% этилацетата в гексанах, с получением желаемого продукта, **Соединения I-490** (2 мг, выход 1,2%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,80 (д, 1 H), 8,51 (с, 1 H), 8,05 (д, 1 H), 7,44 -7,50 (м, 1 H), 7,19 - 7,32 (м, 2 H), 6,95 - 7,08 (м, 2 H), 6,87 (д, 1 H), 6,58 - 6,65 (м, 1 H), 5,97 (с, 2H), 2,93 - 2,99 (м, 2 H).

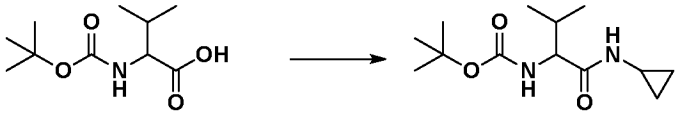
Соединение I-496

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метанамин (в виде соли HCl) и нагревали содержимое до 110 °C в течение 24 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Содержимое охладили до 23 °C и удалили органические растворители in vacuo. Полученный остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого продукта, **Соединения I-496** (81 мг, выход 64%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,09 - 9,12 (м, 1 H), 8,57 (ш с, 1 H), 8,32 (д, 1 H), 7,48 (с, 1 H), 7,30 - 7,36 (м, 1 H), 7,19 - 7,25 (м, 1 H), 7,16 (д, 1 H), 7,11 (т, 1 H), 6,84 (т, 1 H), 5,88 (с, 2 H), 4,92 (д, 2 H), 2,45 (с, 3 H).

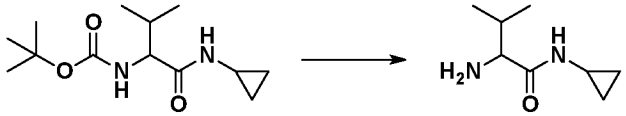
Соединение I-508

Указанное в заголовке соединение получили в 3 стадии:



Стадия 1: Синтез *трет*-бутил-(1-(циклопропиламино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамата

К раствору 2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутановой кислоты (1 экв.) и циклопропиламина (1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавили PyAOP (1,0 экв.), затем DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения превращения исходного материала в желаемый продукт удалили растворитель под вакуумом и очистили флэш-хроматографией, элюируя смесью этилацетата/гексана, 1:1. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и концентрировали с получением промежуточного амида в виде маслянистого вещества.



Стадия 2: Синтез 2-амино-N-циклопропил-3-метилбутанамида

Промежуточный амид, *трет*-бутил-(1-(циклопропиламино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (1 экв.), растворили в дихлорметане и ТФК (отношение 3:1) и перемешивали в течение 4 часов при 23 °C. Растворитель удалили in vacuo с получением промежуточного свободного амина, 2-амино-N-циклопропил-3-метилбутанамида (0,25 г, выход 42%) в виде полутвердого вещества.

Стадия 3: Синтез **Соединения I-508**

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-амино-N-циклопропил-3-метилбутанамид и нагревали содержимое до 110 °C в течение 24 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Содержимое охладили до 23 °C и удалили органические растворители in vacuo. Полученный остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого продукта, **Соединения I-508** (15 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,51 - 8,55 (м, 1 H), 8,15 (д, 1 H), 7,40 - 7,45 (м, 1H), 7,23 - 7,28 (м, 1 H), 6,99 - 7,12 (м, 2 H), 6,70 - 6,75 (м, 1 H), 6,62 - 6,69 (м, 1 H), 6,65 (ш с, 1H), 5,93 - 5,98 (м, 2 H), 4,58 (т, 1 H), 2,75 (tq, 1 H), 2,31 (дк, 1 H), 0,99 - 1,08 (м, 6 H), 0,67 - 0,79 (м, 2 H), 0,44 - 0,55 (м, 2 H).

Соединение I-509

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-((трифторметил)тио)этанамин и нагревали содержимое до 110 °C в течение 24 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Содержимое охладили до 23 °C и удалили органические растворители in vacuo. Полученный остаток очистили, используя градиент 5-50% этилацетата в гексане, с получением желаемого продукта, **Соединения I-509** (81 мг, выход 60%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,45 - 8,48 (м, 1 H), 8,20 (д, 1 H), 7,30 (с, 2 H), 7,16 - 7,23 (м, 1 H), 7,00 - 7,06 (м, 1 H), 6,97 (т, 1 H), 6,86 (т, 1 H), 6,57 - 6,60 (м, 1 H), 5,95 - 6,01 (м, 2 H), 3,96 (к, 2 H), 3,27 (т, 2 H).

Соединение I-514

К перемешанному раствору **Соединения I-509** (1 экв.) в дихлорметане добавили mCPBA (2 экв.) и перемешивали смесь в течение 12 часов. Растворитель удалили in vacuo, а полученный остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого продукта, **Соединения I-514** (5 мг, выход 6%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,41 (д, 1 H), 8,17 (д, 1 H), 7,28 - 7,32 (м, 1 H), 7,10 - 7,17 (м, 1 H), 6,89 - 6,99 (м, 2 H), 6,80 - 6,86 (м, 1 H), 6,53 (д, 1 H), 5,99 (д, 1 H), 5,90 (с, 2 H), 4,20 (к, 2 H), 3,70 (т, 2 H).

Соединение I-529

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-((метиламино)метил)пропан-2-ол и нагревали содержимое до 110 °C в течение 24 часов в виде раствора в ТГФ/воде (10:1). Содержимое охладили до 23 °C и удалили органические растворители in vacuo. Полученный остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого продукта, **Соединения I-529** (2,5 мг, выход 2%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,53 (д, 1 H), 8,36 (д, 1 H), 7,42 (ш с, 1 H), 7,23 -7,28 (м, 2 H), 7,03 – 7,25 (м, 2 H), 6,64 (с, 1 H), 5,95 (с, 2 H), 4,22 (ш с, 1 H), 3,49 - 3,53 (м, 3 H), 3,02 – 3,08 ш, 2 H).

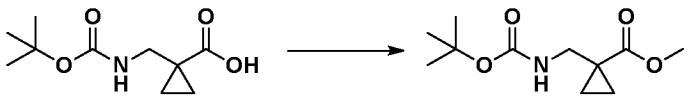
Соединение I-545

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (1-(метилсульфонил)циклопропил)метанамин (в виде соли HCl) и нагревали содержимое до 110 °C в течение 24 часов в виде раствора в диоксане/воде (10:1). Содержимое охладили до 23 °C и удалили органические растворители in vacuo. Полученный остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого продукта, **Соединения I-545** (81 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,12 (д, 1 H), 8,30 (д, 1 H), 8,19 (ш с, 1 H), 7,55 - 7,61 (м, 1 H), 7,31 - 7,38 (м, 1 H), 7,19 - 7,26 (м, 2 H), 7,13 (т, 1 H), 6,96 (т, 1 H), 5,89 (с, 2 H), 4,04 (д, 2 H), 3,09 (с, 3 H), 1,22 (с, 4 H).

Соединение I-567

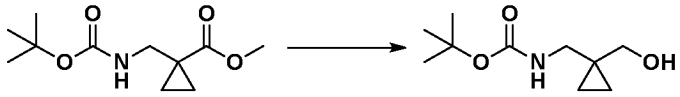
Указанное в заголовке соединение получили в 5 стадий:



Стадия 1: Синтез метил-1-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)циклопропанкарбоксилата

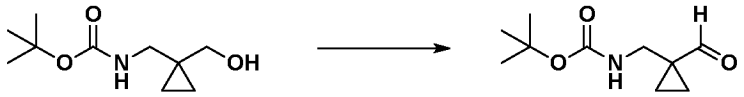
К перемешанному раствору 1-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)циклопропанкарбоновой кислоты (1 экв.) в диэтиловом эфире и метаноле (отношение 5:1) медленно добавили (диазометил)триметилсилан (1 экв.) при 25 °C. Смесь перемешивали в течение ночи и удалили растворители in vacuo с

получением желаемого промежуточного сложного метилового эфира, метил-1-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)циклопропанкарбоксилата (0,400 г, выход 75%).



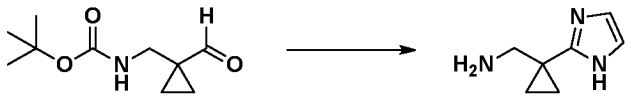
Стадия 2: Синтез *трет*-бутил-((1-(гидроксиметил)циклопропил)метил)карбамата

Метил-1-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)циклопропанкарбоксилат (1 экв.) растворили в ТГФ и охладили до 0 °С. В сосуд медленно добавили алюмогидрид лития (3 экв.) и перемешивали содержимое, оставив нагреваться до 23 °С, в течение 4 часов. Реакционную смесь повторно охладили до 0 °С, затем к реакционной смеси последовательно медленно добавили воду (x мл воды/x г использованного $LiAlH_4$), 15% раствор гидроксида натрия (x мл воды/x г использованного $LiAlH_4$) и воду (3x мл воды/x г использованного $LiAlH_4$). Реакционную смесь отфильтровали через целит и концентрировали фильтрат in vacuo. Остаток очистили хроматографией на силикагеле с получением желаемого промежуточного спирта, *трет*-бутил-((1-(гидроксиметил)циклопропил)метил)карбамата (0,41 г, выход 88%).



Стадия 3: Синтез *трет*-бутил-((1-формилциклопропил)метил)карбамата

К раствору *трет*-бутил-((1-(гидроксиметил)циклопропил)метил)карбамата (1 экв.) в дихлорметане при 25 °С одной порцией добавили PCC (1,15 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. В сосуд добавили диэтиловый эфир и отфильтровали гетерогенную смесь через силикагель с получением желаемого промежуточного альдегида, который использовали без дополнительной очистки.



Стадия 4: Синтез (1-(1H-имидазол-2-ил)циклопропил)метанамина

Перемешанный раствор *трет*-бутил-((1-формилциклопропил)метил)карбамата (1 экв.) в метаноле обработали гидроксидом аммония (10 экв.), затем оксалальдегидом (1,1 экв.). Содержимое оставили перемешиваться при 23 °С в течение 3 часов, затем удалили метанол in vacuo. Затем остаток обработали ТФК в дихлорметане (отношение 1:1) и перемешивали при 23 °С в течение 5 часов. Смесь разбавили насыщенным солевым раствором и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали in vacuo с получением желаемого промежуточного имидазола, (1-(1H-имидазол-2-ил)циклопропил)метанамина (0,124 г, выход 100%), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 4: Синтез **Соединения I-567**

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали (1-(1H-имидазол-2-ил)циклопропил)метанамин и нагревали содержимое до 110 °C в течение 24 часов в виде раствора в диоксане/воде (10:1). Содержимое охладили до 23 °C и удалили органические растворители in vacuo. Остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого продукта, **Соединения I-567** (36 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 9,16 (ш с, 1 H), 8,53 (д, 1 H), 7,98 - 8,05 (м, 1 H), 7,51 (с, 1 H), 7,22 - 7,31 (м, 2 H), 6,97 - 7,09 (м, 2 H), 6,90 (с, 2 H), 6,81 (д, 2 H), 5,92 (с, 2 H), 4,05 (д, 2 H), 1,40 - 1,47 (м, 2 H), 1,32 - 1,39 (м, 2 H).

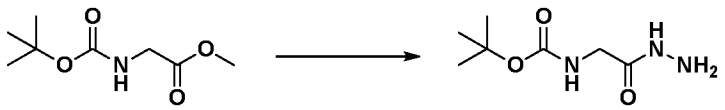
Соединение I-589

Раствор 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина (промежуточное соединение, описанное в предыдущем патенте: WO2012/3405 A1) (1 экв.), 2-(метилсульфонил)пропановой кислоты (3 экв.), триэтиламина (10 экв.) и 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксида (4 экв.) в ДМФА нагревали до 90 °C в течение 4 часов. Реакционную смесь охладили до 23 °C, затем вылили в 1:1 смесь этилацетата и воды. Слои разделили и экстрагировали водный слой этилацетатом (2x). Органические слои промыли водой (3x), высушили над сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Полученный остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого продукта, **Соединения I-589** (10 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,49 (с, 1 H), 9,11 (д, 1 H), 8,92 (д, 1 H), 7,61 (с, 1 H), 7,31 - 7,37 (м, 1 H), 7,27 (д, 1 H), 7,19 - 7,25 (м, 1 H), 7,12 (тд, 1 H), 6,92 - 6,97 (м, 1 H), 5,92 (с, 2 H), 4,40 (д, 1 H), 3,07 (с, 3 H), 1,58 (д, 3 H).

Соединение I-608

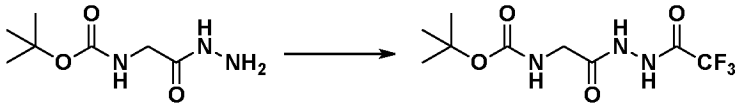
Указанное в заголовке соединение получили в 4 стадии:



Стадия 1: Синтез *трет*-бутил-(2-гидразинил-2-оксоэтил)карбамата.

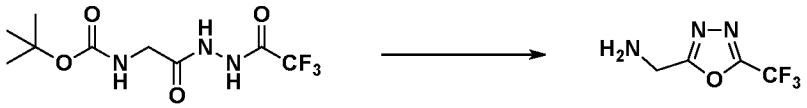
К раствору метил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)ацетата (1 экв.) в этаноле добавили гидразин-гидрат (15 экв.) и оставили реакционную смесь перемешиваться в течение ночи. Растворитель удалили in vacuo, а остаток растерли с гексаном, отфильтровали и высушили под высоким вакуумом с получением желаемого

промежуточного ацилгидразина, *трет*-бутил-(2-гидразинил-2-оксоэтил)карбамата, промежуточного соединения **B** (0,89 г, выход 92%) в виде белого твердого вещества.



Стадия 2: Синтез *трет*-бутил-(2-оксо-2-(2-(2,2,2-трифторацетил)гидразинил)этил)карбамата

К раствору *трет*-бутил-(2-гидразинил-2-оксоэтил)карбамата (1 экв.) в ацетонитриле добавили DIEA (1,1 экв.). Содержимое охладили до -45 °C и к реакционной смеси добавили 2,2,2-трифторуксусный ангидрид (1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали, медленно нагревая до 23 °C. Растворитель удалили in vacuo и разделили остаток между водой и этилацетатом. Слои разделили и экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили при помощи Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 5-45% этилацетата в гексанах, с получением желаемого промежуточного соединения, *трет*-бутил-(2-оксо-2-(2-(2,2,2-трифторацетил)гидразинил)этил)карбамата (0,73 г, выход 54%).



Стадия 3: Синтез (5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метанамина

К суспензии *трет*-бутил-(2-оксо-2-(2-(2,2,2-трифторацетил)гидразинил)этил)карбамата (1 экв.) в ацетонитриле добавили DIEA (5,8 экв.) и трифенилфосфин (4,1 экв.) и перемешивали в течение 5 минут. Затем к реакционной смеси добавили перхлорэтан (2,3 экв.) и перемешивали смесь в течение 20 часов при 23 °C. Растворитель удалили in vacuo, а остаток разделили между водой и этилацетатом. Слои разделили и экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили при помощи Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 5-45% этилацетата в гексанах, с получением *N*-BoC-защищенного промежуточного оксадиазола, *трет*-бутил-((5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)карбамата (0,24 г, выход 35%). К перемешанному раствору указанного *N*-BoC-защищенного промежуточного оксадиазола (1 экв.) в дихлорметане добавили ТФК (8 экв.) и перемешивали смесь при 23 °C в течение 4 часов. Растворитель удалили in vacuo с получением желаемого промежуточного свободного амина оксадиазола, (5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метанамина (в виде соли HCl, 0,15 г, выход 100%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

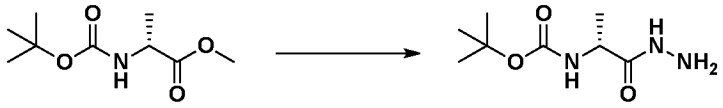
Стадия 4: Синтез **Соединения I-608**

К перемешанному раствору (5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метанамина (в виде соли HCl, 2 экв.) в диоксане, охлажденному до 0 °C, добавили карбонат цезия (3 экв.) и перемешивали смесь в течение 1 часа. К реакционной смеси добавили **Промежуточное соединение 1** (1 экв.) и перемешивали полученную смесь при 90 °C в течение 24 часов. Реакционную смесь охладили до 23 °C и разбавили этилацетатом. Органический слой промыли водой и насыщенным солевым раствором, концентрировали in vacuo, а полученный остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого продукта, **Соединения I-608** (2,5 мг, выход 5%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,67 (д, 1 H), 8,15 (д, 1 H), 7,31 (с, 1 H), 7,17 (ддд, 1H), 6,96 - 7,01 (м, 1 H), 6,90 - 6,95 (м, 1 H), 6,76 (д, 1 H), 6,70 - 6,74 (м, 1 H), 5,85 (с, 2 H), 5,09 (с, 2 H).

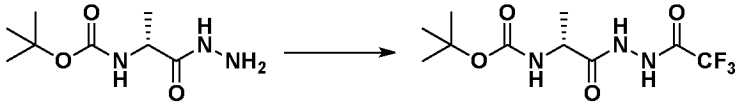
Соединение I-622

Указанное в заголовке соединение получили в 4 стадии:

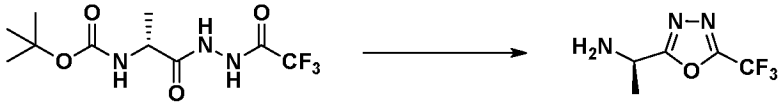


Стадия 1: Синтез (*R*)-*трет*-бутил-(1-гидразинил-1-оксопропан-2-ил)карбамата

Указанное в заголовке соединение получили по способу, описанному на Стадии 1 синтеза **Соединения I-608**, за исключением того, что в качестве исходного материала использовали (*R*)-метил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропаноат (выход 97%).



Стадия 2: Синтез (*R*)-*трет*-бутил-(1-оксо-1-(2-(2,2,2-трифторацетил)гидразинил)пропан-2-ил)карбамата Указанное соединение получили по способу, описанному на Стадии 2 синтеза **Соединения I-608,** за исключением того, что в качестве исходного материала использовали (*R*)-*трет*-бутил-(1-гидразинил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (выход 82%).



Стадия 3: Синтез (*R*)-1-(5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этанамина

Указанное соединение получили по способу, описанному на Стадии 3 синтеза **Соединения I-608**, за исключением того, что в качестве исходного материала использовали

(*R*)-*трет*-бутил-(1-оксо-1-(2-(2,2,2-трифторацетил)гидразинил)пропан-2-ил)карбамат (выход 37%).

Стадия 4: Синтез **Соединения I-622**

К перемешанному раствору (*R*)-1-(5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этанамина, (*R*)-1-(5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этанамина (2 экв.) и **Промежуточного соединения 1** (1 экв.) в ДМФА добавили карбонат цезия (3 экв.). Смесь нагревали до 90 °C и перемешивали в течение 24 часов. Содержимое охладили до 23 °C и разбавили этилацетатом. Смесь промыли водой и насыщенным солевым раствором, концентрировали in vacuo, а полученный остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого продукта, **Соединения I-622** (5 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,66 - 8,69 (м, 1 H), 8,14 (д, 1 H), 7,27 (с, 1 H), 7,15 -7,21 (м, 1 H), 6,99 (дд, 1 H), 6,93 (т, 1 H), 6,76 (д, 1 H), 6,72 (т, 1 H), 5,87 - 5,91 (м, 1 H), 5,85 (с, 2 H), 1,74 (д, 3 H).

Соединение I-616

К перемешанному раствору 2-(метилсульфонил)ацетамида (1 экв.) в ДМФА добавили карбонат цезия (3 экв.) при 0 °C и перемешивали смесь в течение 1 часа. В сосуд добавили **Промежуточное соединение 1** (1 экв.) и нагревали реакционную смесь до 90 °C, и перемешивали в течение 24 часов. Содержимое охладили до 23 °C и разбавили этилацетатом. Смесь промыли водой и насыщенным солевым раствором, концентрировали in vacuo, а полученный остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого продукта, **Соединения I-616** (11 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,67 (д, 1 H), 8,59 (д, 1 H), 7,45 (с, 1 H), 7,17 (ддд, 1 H), 6,91 - 7,02 (м, 2 H), 6,77 - 6,82 (м, 2 H), 5,87 (с, 2 H), 4,58 (ш с, 2 H), 3,11 (с, 3 H).

Соединение I-386

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 1H-пиразол-3-карбоновую кислоту и неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 3-8% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-386** (20,2 мг, выход 40%) в виде светлого желто-коричневого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 9,93 (с, 1 H), 8,77 (д, 1 H), 8,50 (с, 1 H), 8,33 (д, 1 H), 7,51 (с, 1 H), 7,44 (д, 1 H), 7,19–7,25 (м, 1 H), 7,02–7,08 (м, 1 H), 6,96–7,02 (м, 1 H), 6,94 (д, 1H), 6,83–6,87 (м, 1 H), 6,65 (с, 1 H), 6,02 (с, 2 H); 1 N-H протон не наблюдали.

Соединение I-164

К раствору **Промежуточного соединения 2** (1 экв.) в дихлорметане добавили трифторуксусный ангидрид (3 экв.), затем триэтиламин (3 экв.). Реакционную смесь нагревали до 60 °C в течение 20 минут, после чего реакционную смесь концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 1-3% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-635** (16,4 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,95 (ш с, 1 H), 8,86 (д, 1 H), 8,49 (д, 1 H), 8,10 (д, 1 H), 7,49 (с, 1 H), 7,20–7,26 (м, 1 H), 7,03–7,07 (м, 1 H), 6,98–7,02 (м, 1 H), 6,82–6,87 (м, 1H), 6,62 (д, 1 H), 6,04 (с, 2 H).

Соединение I-458

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 3-гидрокси-5-оксоциклогекс-3-енкарбоновую кислоту (1,3 экв.) и использовали 2,5 эквивалента T3P. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 3-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-458** (26,4 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,79 (м, 1 H), 8,68 (д, 1 H), 8,13 (д, 1 H), 7,53 (с, 1 H), 7,24–7,33 (м, 1 H), 7,08–7,13 (м, 1 H), 7,01–7,08 (м, 1 H), 6,86–6,92 (м, 2 H, 2 изохронных сдвига), 5,97 (с, 2 H), 2,66–2,75 (м, 2 H), 2,56–2,64 (м, 2 H); 1 C-H протон не наблюдали (изохронный с пиком растворителя).

Соединение I-459

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 5-оксопирролидин-2-карбоновую кислоту (1,2 экв.) и использовали 2,5 эквивалента T3P. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 3-10% метанола в дихлорметане, затем выполнили вторую очистку хроматографией на силикагеле, используя градиент 7-12% (7:1 метанол/ацетонитрил) в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-459** (12,6 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,79 (с, 1 H), 8,70 (д, 1 H), 8,13 (д, 1 H), 7,52 (с, 1 H), 7,26–7,32 (м, 1 H), 7,08–7,13 (м, 1 H), 7,02–7,08 (м, 1 H), 6,87–6,93 (м, 2 H, 2 изохронных сдвига), 5,95 (с, 2H), 4,41–4,49 (м, 1 H), 2,52–2,60 (м, 1 H), 2,40–2,50 (м, 1 H), 2,32–2,40 (м, 1 H), 2,20–2,30 (м, 1 H).

Соединение I-464

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 5-оксопирролидин-3-карбоновую кислоту (1,2 экв.) и использовали 2,5 эквивалента T3P. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 3-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-464** (31,3 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,79 (с, 1 H), 8,69 (д, 1 H), 8,13 (д, 1 H), 7,51 (с, 1 H), 7,26–7,31 (м, 1 H), 7,07–7,13 (м, 1 H), 7,02–7,07 (м, 1 H), 6,86–6,93 (м, 2 H, 2 изохронных сдвига), 5,97 (с, 2 H), 3,67–3,76 (м, 1 H), 3,57–3,65 (м, 2 H), 2,60–2,72 (м, 2 H).

Соединение I-461

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 1-(бензилокси)циклопропанкарбоновую кислоту (1 экв.) и использовали 2,5 эквивалента T3P. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 30-50% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-461** (14,2 мг, выход 19%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,33 (с, 1 H), 8,73 (д, 1 H), 8,48 (д, 1 H), 8,08 (д, 1 H), 7,42 (с, 1 H), 7,34–7,41 (м, 4 H), 7,29–7,32 (м, 1 H), 7,18–7,23 (м, 1 H), 7,02–7,06 (м, 1 H), 6,97–7,01 (м, 1 H), 6,84–6,88 (м, 1 H), 6,61 (д, 1 H), 6,03 (с, 2 H), 4,68 (с, 2 H), 1,45–1,51 (м, 2 H), 1,32–1,37 (м, 2 H).

Соединение I-469

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 2-(тиазол-2-ил)уксусную кислоту. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 3-8% метанола в дихлорметане, затем выполнили вторую очистку обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 10-95% ацетонитрила в воде, с получением желаемого соединения, **Соединения I-469** (4,3 мг, выход 6%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,81 (с, 1 H), 8,69 (д, 1 H), 8,20 (д, 1 H), 7,81 (д, 1 H), 7,61 (д, 1 H), 7,57 (с, 1 H), 7,25–7,33 (м, 1 H), 7,08–7,13 (м, 1 H), 7,02–7,07 (м, 1 H), 6,87–6,96 (м, 2 H, 2 изохронных сдвига), 5,99 (с, 2 H), 3,30 (с, 2 H).

Соединение I-465

К раствору 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-пиримидин-4-амина (промежуточное соединение, описанное в WO2012/3405 A1; 1 экв.) в дихлорметане добавили трифторуксусный ангидрид (3 экв.), затем триэтиламин (3 экв.).

Реакционную смесь нагревали до 60 °C в течение 20 минут, после чего реакционную смесь концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 1-3% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-465** (26,8 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,77 (с, 1 H), 8,56 (ш с, 1 H), 8,40 (с, 1 H), 7,44 (с, 1 H), 7,19–7,25 (м, 1 H), 7,02–7,08 (м, 1 H), 6,96–7,02 (м, 1 H), 6,81–6,88 (м, 1 H), 6,62 (д, 1 H), 6,02 (с, 2H).

Соединение I-470

К смеси **Соединения I-38** (1 экв.), 1-гидроксициклопропанкарбоновой кислоты (1,1 экв.) и 4-диметиламинопиридина (0,1 экв.) в дихлорметане добавили триэтиламин (3 экв.), затем 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, после чего реакционную смесь разбавили водой и 1 н. раствором хлористоводородной кислоты и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 10-95% ацетонитрила в воде, с получением желаемого соединения, **Соединения I-470** (1,3 мг, выход 4%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,50 (д, 1 H), 8,26 (с, 1 H), 7,33 (с, 1 H), 7,19–7,26 (м, 1 H), 6,97–7,07 (м, 3 H), 6,67 (м, 1 H), 5,93 (с, 2 H), 5,31 (м, 1 H), 4,91–5,04 (м, 2 H), 4,42–4,75 (м, 2 H), 4,16–4,32 (м, 1 H), 1,28–1,43 (м, 2H), 0,79–0,92 (м, 2 H); 1 заменяемый протон не наблюдали.

Соединение I-471

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 3,3,3-трифторпропановую кислоту, использовали 2,5 эквивалента T3P и перемешивали реакционную смесь при 23 °C в течение 24 часов. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 3-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-471** (79,3 мг, выход 85%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,78 (д, 1 H), 8,48 (д, 1 H), 8,47 (ш с, 1 H), 8,09 (д, 1 H), 8,03 (с, 1 H), 7,47 (с, 1 H), 7,19–7,24 (м, 1 H), 7,02–7,09 (м, 1 H), 6,96–7,01 (м, 1 H), 6,81–6,86 (м, 1 H), 6,61 (д, 1 H), 6,03 (с, 1 H), 3,29 (к, 2 H).

Соединение I-472

К раствору **Промежуточного соединения 2** (1 экв.) в дихлорметане добавили метилсульфонилхлорид (1,08 экв.), затем 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (1 экв.). Реакционную смесь нагревали до 60 °C в течение 1 часа, после чего реакционную смесь

разбавили водой и 1 н. раствором хлористоводородной кислоты и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 3-8% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-472** (39,6 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,55 (д, 1 H), 8,26 (ш с, 1 H), 7,36 (с, 1 H), 7,26–7,30 (м, 1 H), 7,07–7,16 (м, 3 H), 6,84–6,91 (м, 1 H), 6,62–6,67 (м, 1 H), 5,95 (с, 2 H), 4,60 (с, 2 H), 3,17 (с, 3 H); 1 N-H протон не наблюдали.

Соединение I-486

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 4-сульфамоилбутановую кислоту и использовали 2,5 эквивалента T3P. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 3-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-486** (14,7 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,78 (с, 1 H), 8,66 (д, 1 H), 8,12 (д, 1 H), 7,52 (с, 1 H), 7,25–7,32 (м, 1 H), 7,07–7,13 (м, 1 H), 7,02–7,07 (м, 1 H), 6,86–6,91 (м, 2 H, 2 изохронных сдвига), 5,97 (с, 2 H), 3,19 (т, 2 H), 2,71 (т, 2 H), 2,21 (м, 2 H).

Соединение I-496

К охлажденной до 0 °C суспензии **Промежуточного соединения 2** (1 экв.) в дихлорметане добавили триметилалюминий (2 M раствор в толуоле, 0,45 экв.). Реакционную смесь нагрели до 23 °C, после чего добавили α,α-диметил-γ-бутиролактон (1,1 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80 °C в течение 16 часов, охладили до 23 °C, затем разбавили насыщенным раствором хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом и промыли 1 н. раствором хлористоводородной кислоты. Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 5-75% ацетонитрила в воде, с получением желаемого соединения, **Соединения I-496** (7,7 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,71 (д, 1 H), 8,47 (д, 1 H), 8,34 (д, 1 H), 7,41 (с, 1 H), 7,17–7,24 (м, 1 H), 7,01–7,07 (м, 1 H), 6,95–6,99 (м, 1 H), 6,85–6,90 (м, 1 H), 6,60 (д, 1 H), 6,00 (с, 2 H), 4,15 (т, 2 H), 2,04 (т, 2 H), 1,29 (с, 6 H).

Соединение I-501

К смеси **Промежуточного соединения 1** (1 экв.) и 5-(трифторметил)пирролидин-2-она (1,2 экв.) в 1,4-диоксане добавили карбонат цезия (1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100 °C в течение 16 часов, после чего реакционную смесь разбавили водой, экстрагировали дихлорметаном и промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия. Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 10-95% ацетонитрила в воде, с получением желаемого соединения, **Соединения I-501** (13,4 мг, выход 13%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,76 (д, 1 H), 8,49 (д, 1 H), 7,38 (с, 1 H), 7,21–7,26 (м, 1 H), 7,03–7,07 (м, 1 H), 6,98–7,02 (м, 1 H), 6,86–6,92 (м, 1 H), 6,61 (д, 1 H), 6,01 (с, 2 H), 5,34–5,39 (м, 1 H), 2,88–2,99 (м, 1 H), 2,58–2,70 (м, 2 H), 2,40–2,46 (м, 1 H).

Соединение I-503

К смеси **Промежуточного соединения 1** (1 экв.) и изотиазолидин-1,1-диоксида (1,2 экв.) в 1,4-диоксане добавили карбонат цезия (1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100 °C в течение 16 часов, после чего реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 3-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-503** (71,3 мг, выход 73%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,57 (д, 1 H), 8,47 (д, 1 H), 7,36 (с, 1 H), 7,20–7,25 (м, 1 H), 7,03–7,07 (м, 1 H), 6,96–7,01 (м, 1 H), 6,84–6,88 (м, 1 H), 6,61 (м, 1 H), 5,99 (с, 2 H), 4,27 (т, 2 H), 3,44 (т, 2 H), 2,66 (т, 2 H).

Соединение I-506

К смеси **Промежуточного соединения 1** (1 экв.) и пиперидин-2-она (1,2 экв.) в 1,4-диоксане добавили карбонат цезия (1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100 °C в течение 16 часов, после чего реакционную смесь разбавили водой, экстрагировали дихлорметаном и промыли 1 н. раствором гидроксида натрия. Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 5-95% ацетонитрила в воде, с получением желаемого соединения, **Соединения I-506** (4,9 мг, выход 5%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,64 (д, 1 H), 8,48 (д, 1 H), 7,38 (с, 1 H), 7,19–7,23 (м, 1 H), 7,03–7,07 (м, 1 H), 6,97–7,01 (м, 1 H), 6,85–6,88 (м, 1 H), 6,60 (д, 1 H), 6,00 (с, 2 H), 4,00 (т, 2 H), 2,65 (т, 2 H), 1,98–2,07 (м, 4 H).

Соединение I-512

К смеси **Промежуточного соединения 1** (1 экв.) и 5,5-диметилпирролидин-2-она (1,2 экв.) в 1,4-диоксане добавили карбонат цезия (1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100 °C в течение 16 часов, после чего реакционную смесь разбавили водой, экстрагировали дихлорметаном и промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия. Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 10-95% ацетонитрила в воде, с получением желаемого соединения, **Соединения I-512** (0,6 мг, выход 1%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,69 (д, 1 H), 8,49 (д, 1 H), 7,28 (с, 1 H), 7,20–7,25 (м, 1 H), 7,01–7,06 (м, 1 H), 6,98–7,01 (м, 1 H), 6,89–6,95 (м, 1 H), 6,60 (д, 1 H), 5,97 (с, 2 H), 2,67 (т, 2 H), 2,14 (т, 2 H), 1,63 (с, 6 H).

Соединение I-526 и Соединение I-527

К смеси **Промежуточного соединения 1** (1 экв.) и неразделимой смеси 3-метил-3-(метилсульфонил)пирролидин-2-она и 4-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамида (смешанные, 1 экв.) в 1,4-диоксане добавили карбонат цезия (1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100 °C в течение 16 часов, после чего реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 5-95% ацетонитрила в воде, с получением желаемых соединений, **Соединения I-526** (0,5 мг, выход 2%), и **Соединения I-527** (1,3 мг, выход 5%) в виде белых твердых веществ.

^{1}H-ЯМР для **Соединения I-526** (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,73 (д, 1 H), 8,49 (д, 1 H), 7,37 (с, 1 H), 7,20–7,25 (м, 1 H), 7,02–7,06 (м, 1 H), 6,96–7,01 (м, 1 H), 6,84–6,89 (м, 1 H), 6,61 (д, 1 H), 6,01 (с, 2 H), 4,28–4,33 (м, 1 H), 4,18–4,23 (м, 1 H), 3,20–3,25 (м, 1 H), 3,12 (с, 3 H), 2,29–2,35 (м, 1 H), 2,87 (с, 3 H).

^{1}H-ЯМР для **Соединения I-527** (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,50 (д, 1 H), 8,44 (д, 1 H), 7,38 (с, 1 H), 7,20–7,26 (м, 1 H), 7,06–7,11 (м, 1 H), 7,02–7,06 (м, 1 H), 6,95–7,03 (м, 1 H), 6,65 (д, 1 H), 6,00 (д, 1 H), 5,98 (д, 1 H), 5,91 (ш с, 1 H), 4,82–4,86 (м, 1 H), 4,74–4,78 (м, 1 H), 3,03 (с, 3 H), 2,86–2,90 (м, 1 H), 2,48–2,52 (м, 1 H), 1,76 (с, 3 H).

Соединение I-533

К смеси **Промежуточного соединения 1** (1 экв.) и пирролидин-2,5-диона (1,3 экв.) в 1,4-диоксане добавили карбонат цезия (1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100 °C в течение 16 часов, после чего реакционную смесь разбавили водой, экстрагировали этилацетатом и промыли 1 н. раствором гидроксида натрия. Объединенные органические

слои высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 5-95% ацетонитрила в воде, с получением желаемого соединения, **соединения I-533** (3,8 мг, выход 5%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,86 (д, 1 H), 8,47 (д, 1 H), 7,42 (с, 1 H), 7,20–7,24 (м, 1 H), 7,01–7,06 (м, 1 H), 6,96–7,00 (м, 1 H), 6,81–6,85 (м, 1 H), 6,59 (д, 1 H), 6,02 (с, 2 H), 3,02 (с, 4 H).

Соединение I-534

К смеси **Промежуточного соединения 1** (1 экв.) и 5-оксопирролидин-2-карбоксамида (1,2 экв.) в 1,4-диоксане добавили карбонат цезия (1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100 °C в течение 24 часов, после чего реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 5-75% ацетонитрила в воде, с получением желаемого соединения, **Соединения I-534** (0,6 мг, выход 1%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,62 (д, 1 H), 8,50 (д, 1 H), 7,31 (с, 1 H), 6,99–7,07 (м, 3 H), 6,61 (д, 1 H), 6,01 (д, 1 H), 5,85 (д, 2 H), 5,29 (с, 2 H), 4,92–4,96 (м, 1 H), 2,87–2,93 (м, 1 H), 2,58–2,63 (м, 1 H), 2,43–2,55 (м, 2 H).

Соединение I-590

К смеси **Промежуточного соединения 1** (1 экв.) и 5-оксопирролидин-3-карбоксамида (1,3 экв.) в 1,4-диоксане добавили карбонат цезия (1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100 °C в течение 16 часов, после чего реакционную смесь разбавили водой, экстрагировали этилацетатом и промыли 1 н. раствором хлористоводородной кислоты. Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 5-12% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-590** (3,2 мг, выход 3%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,76 (д, 1 H), 8,74 (д, 1 H), 7,53 (с, 1 H), 7,25–7,29 (м, 1 H), 7,07–7,11 (м, 1 H), 7,02–7,07 (м, 1 H), 6,91 (д, 1 H), 6,83–6,87 (м, 1 H), 5,97 (с, 2 H), 4,26–4,37 (м, 2 H), 3,45–3,49 (м, 1 H), 2,84–2,94 (м, 2 H).

Соединение I-691

К смеси **Промежуточного соединения 1** (1 экв.) и этил-3-метил-2-оксопирролидин-3-карбоксилата (1,2 экв.) в 1,4-диоксане добавили карбонат цезия (1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 75 °C в течение 16 часов, после чего реакционную смесь разбавили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 3-7% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-691** (377 мг, выход 92%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,68 (д, 1 H), 8,48 (д, 1 H), 7,37 (с, 1 H), 7,19–7,25 (м, 1 H), 7,01–7,06 (м, 1 H), 6,96–7,01 (м, 1 H), 6,86–6,90 (м, 1 H), 6,60 (д, 1 H), 6,00 (с, 2 H), 4,26 (к, 2 H), 4,15–4,21 (м, 2 H), 2,75–2,80 (м, 1 H), 2,17–2,23 (м, 1 H), 1,59 (с, 3 H), 1,30 (т, 3H).

Соединение I-604

К суспензии **Соединения I-591** (1 экв.) в 1:1 смеси тетрагидрофурана/воды добавили 1 М водный раствор гидроксида натрия (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, после чего реакционную смесь концентрировали до ~50% ее объема, подкислили добавлением 1 М водного раствора хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-604** (154,6 мг, выход 95%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,77–8,80 (м, 2 H, 2 перекрывающихся сдвига), 7,57 (с, 1 H), 7,28–7,32 (м, 1 H), 7,09–7,13 (м, 1 H), 7,04–7,09 (м, 1 H), 6,94 (д, 1 H), 6,86–6,90 (м, 1 H), 6,00 (с, 2 H), 4,26–4,31 (м, 1 H), 4,16–4,20 (м, 1 H), 2,75–2,79 (м, 1 H), 2,27–2,31 (м, 1 H), 1,54 (с, 3 H).

Соединение I-605

К охлажденному до -78 °C раствору **Соединения I-604** (1 экв.) в дихлорметане добавили оксалилхлорид (2 М раствор в дихлорметане, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 30 минут, затем нагрели до 0 °C и перемешивали при этой температуре в течение 1 часа. Затем реакционную смесь концентрировали in vacuo, разбавили дихлорметаном и охладили до -78 °C. К полученному раствору добавили циклопропиламин (5 экв.), после чего реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры. Спустя 20 минут реакционную смесь концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 1-

8% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-604** (14,5 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,70 (д, 1 H), 8,49 (д, 1 H), 7,36 (с, 1 H), 7,20–7,25 (м, 1 H), 7,01–7,08 (м, 1 H), 6,97–7,01 (м, 1 H), 6,86–6,90 (м, 1 H), 6,60 (д, 1 H), 6,00 (с, 2 H), 4,06–4,09 (м, 2 H), 3,00–3,06 (м, 1 H), 2,75–2,80 (м, 1 H), 2,14–2,29 (м, 1 H), 1,58 (с, 3 H), 0,78–0,82 (м, 2 H), 0,51–0,54 (м, 2 H); 1 N-H протон не наблюдали.

Соединение I-606

К охлажденному до -78 °C раствору **Соединения I-604** (1 экв.) в дихлорметане добавили 2 М раствор оксалилхлорида в дихлорметане (2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 30 минут, затем нагрели до 0 °C и перемешивали при этой температуре в течение 1 часа. Затем реакционную смесь концентрировали in vacuo, разбавили дихлорметаном и охладили до -78 °C. К полученному раствору добавили раствор гидроксида аммония (50 экв.), после чего реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры. Спустя 20 минут реакционную смесь разбавили в воде и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-619** (43,3 мг, выход 75%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,71 (д, 1 H), 8,49 (д, 1 H), 7,37 (с, 1 H), 7,20–7,25 (м, 1 H), 7,03–7,07 (м, 1 H), 6,97–7,01 (м, 1 H), 6,86–6,91 (м, 1 H), 6,60 (д, 1 H), 6,00 (с, 2 H), 4,07–4,13 (м, 2 H), 2,97–3,03 (м, 1 H), 2,17–2,22 (м, 1 H), 1,65 (с, 3 H); 2 N-H протона не наблюдали.

Соединение I-612

Суспензию **Промежуточного соединения 1** (1 экв.) и ((2-карбоксилатоэтил)сульфонил)амида калия (1,15 экв.) в ДМСО перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов. Реакционную смесь разбавили в воде, промыли дихлорметаном, подкислили добавлением 1 М раствора хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением промежуточной кислоты. К суспензии указанной промежуточной кислоты в дихлорметане добавили триэтиламин (3 экв.), затем оксалилхлорид (2 М раствор в дихлорметане, 2 экв.). Спустя 15 минут реакционную смесь концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 5-75% ацетонитрила в воде, с получением желаемого соединения, **Соединения I-612** (5,8 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,86 (д, 1 H), 8,47 (д, 1 H), 7,43 (с, 1 H), 7,19–7,24 (м, 1 H), 7,01–7,06 (м, 1 H), 6,96–7,01 (м, 1 H), 6,83–6,88 (м, 1 H), 6,63 (д, 1 H), 6,02 (с, 2 H), 3,89 (т, 2 H), 3,35 (т, 2 H).

Соединение I-615

К смеси **Промежуточного соединения 1** (1 экв.) и 3-гидроксипирролидин-2-она (1,2 экв.) в 1,4-диоксане добавили карбонат цезия (1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 70 °C в течение 12 часов, после чего реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-615** (59,7 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,48 (д, 1 H), 8,46 (д, 1 H), 7,32 (с, 1 H), 7,19–7,24 (м, 1 H), 7,02–7,07 (м, 1 H), 6,98–7,02 (м, 1 H), 6,89–6,94 (м, 1 H), 6,60 (д, 1 H), 5,97 (с, 2 H), 5,92–5,96 (м, 1 H), 3,60–3,65 (м, 1 H), 3,47–3,52 (м, 1 H), 2,82–2,86 (м, 1 H), 2,33–2,41 (м, 1 H); 1 O-H протон не наблюдали.

Соединение I-628

Раствор 1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксимидамида гидрохлорида (полученного на стадии 3 общего способа A с использованием 1-(изоксазол-3-ил)этанона на стадии 1 и 2-фторбензилгидразина на стадии 2, 1 экв.), метил-4-оксотетрагидротиофен-3-карбоксилата (3 экв.) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (1 экв.) в пиридине нагревали до 80 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали in vacuo, суспендировали в метаноле, концентрировали in vacuo и снова суспендировали в метаноле. Осадок отфильтровали и высушили с получением желаемого промежуточного циклического сульфида (190 мг, выход 45%) в виде светлого желто-коричневого твердого вещества. К раствору указанного промежуточного сульфида (1 экв.) в дихлорметане добавили перуксусную кислоту (2,3 экв.). Спустя 30 минут реакционную смесь концентрировали in vacuo, суспендировали и воде и отфильтровали с получением желаемого соединения, **Соединения I-628** (148,8 мг, выход 73%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 10,2 (ш с, 1 H), 8,56 (с, 1 H), 7,31–7,34 (м, 1 H), 7,30 (с, 1 H), 7,07–7,12 (м, 3 H), 6,64 (м, 1 H), 5,93 (с, 2 H), 4,36 (с, 2 H), 4,35 (с, 2 H).

Соединение I-632

Суспензию **Соединения I-628** (1 экв.) в оксихлориде фосфора (62 экв.) нагревали до 90 °C в течение 2 часов, после чего реакционную смесь концентрировали in vacuo с получением желаемого промежуточного хлорпиримидина (155 мг, выход 100%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. К суспензии указанного промежуточного

соединения (1 экв.) в диоксане добавили раствор гидроксида аммония (440 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 23 °C в течение 15 часов, затем нагревали до 60 °C в течение 1 часа, после чего смесь разбавили в воде и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-632** (44,5 мг, выход 60%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,09 (д, 1 H), 7,51 (с, 1 H), 7,31–7,35 (м, 1 H), 7,27 (д, 1 H), 7,21–7,24 (м, 1 H), 7,09–7,13 (м, 1 H), 6,83–6,87 (м, 1 H), 5,90 (с, 2 H), 4,49 (с, 2 H), 4,31 (с, 2 H).

Соединение I-497 и I-524

Раствор **Промежуточного соединения 2** (1 экв.), триэтиламина (3,5 экв.), DMAP (0,1 экв.) и 2-хлор-2-оксоэтилацетата (2,2 экв.) в дихлорметане нагревали до 60 °C в течение 26 часов. Растворитель удалили in vacuo, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-497** (30 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества, и побочного продукта, **Соединения I-524** (4,5 мг, выход 4%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР для **Соединения I-497** (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,37 (м, 1 H), 9,11 (д, 1 H), 8,75 (д, 1 H), 7,94 (м, 1 H), 7,66 (с, 1 H), 7,35 (м, 1 H), 7,27 (д, 2 H), 7,11 (м, 1 H), 6,89 (м, 1 H), 5,93 (с, 2 H), 4,77 (с, 2 H), 2,12 (с, 3 H).

^{1}H-ЯМР для **Соединения I-524** (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,13 (м, 1 H), 9,09 (м, 1 H), 8,72 (м, 1 H), 8,00 (м, 1 H), 7,65 (с, 1 H), 7,35 (м, 1 H), 7,26 (с, 2 H), 7,12 (м, 1 H), 6,88 (м, 1 H), 5,93 (с, 2 H), 2,15 (с, 3 H).

Соединение I-499

В суспензию **Соединения I-497** (1 экв.) в метаноле добавили раствор карбоната калия (0,5 экв.) в воде. После перемешивания в течение 1 часа при 23 °C в сосуд дополнительно добавили 0,5 эквивалента карбоната калия в воде и ТГФ (объем, эквивалентный исходному объему метанола). Реакционную смесь оставили перемешиваться еще на 1 час при 23 °C. Растворитель удалили in vacuo, а полученный неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-5% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-499** (10,5 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 10,43 (м, 1 H), 9,11 (м, 1 H), 8,75 (м, 1 H), 8,01 (м, 1 H), 7,68 (с, 1 H), 7,34 (м, 1 H), 7,24 (м, 2 H), 7,12 (м, 1 H), 6,89 (м, 1 H), 5,93 (с, 2 H), 5,61 (м, 1 H), 4,11 (м, 2 H).

Соединение I-525

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 4-(бензилокси)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновую кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-525** (9 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,39 (м, 1 H), 8,91 (м, 1 H), 8,56 (с, 1 H), 8,36 (м, 1 H), 7,53 (м, 1 H), 7,38 (м, 5 H), 7,26 (м, 1H), 7,07 (с, 3 H), 6,65 (с, 1 H), 6,02 (с, 2 H), 4,51 (с, 2 H), 3,96 (м, 2 H), 3,87 (м, 2 H), 2,28 (м, 2 H), 1,99 (м, 2 H).

Соединение I-528

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 2-метоксиуксусную кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-528** (7 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,18 (м, 1 H), 8,75 (м, 1 H), 8,47 (м, 1 H), 8,18 (м, 1 H), 7,50 (м, 1 H), 7,21 (м, 1 H), 7,05 (м, 1 H), 6,97 (м, 1 H), 6,83 (м, 1 H), 6,61 (м, 1 H), 6,05 (м, 2 H), 4,08 (м, 2 H), 3,52 (с, 3 H).

Соединение I-532

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали оксазол-4-карбоновую кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-532** (3,8 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 10,39 (м, 1 H), 9,09 (м, 2 H), 8,82 (м, 1 H), 8,65 (м, 1 H), 8,11 (м, 1 H), 7,73 (м, 1 H), 7,29 (м, 3 H), 7,13 (м, 1 H), 6,88 (м, 1 H), 5,94 (м, 2 H).

Соединение I-547

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 3-метоксипропановую кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-547** (4,9 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,09 (м, 1 H), 9,09 (м, 1 H), 8,72 (м, 1 H), 8,02 (м, 1 H), 7,64 (с, 1 H), 7,34 (м, 1 H), 7,23 (м, 2 H), 7,12 (м, 1 H), 6,89 (м, 1 H), 5,92 (с, 2 H), 3,61 (т, 2 H), 3,23 (с, 3 H), 2,70 (т, 2 H).

Соединение I-548

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали тозилаланин, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-548** (3,1 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества.

Соединение I-549

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали тиазол-4-карбоновую кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-549** (3,7 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 10,20 (м, 1 H), 9,31 (м, 1 H), 9,09 (м, 1 H), 8,84 (м, 1 H), 8,72 (м, 1 H), 8,14 (м, 1 H), 7,73 (м, 1 H), 7,29 (м, 3 H), 7,13 (м, 1 H), 6,89 (м, 1 H), 5,94 (м, 2 H).

Соединение I-550

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 1H-пиррол-2-карбоновую кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-550** (3,4 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,84 (м, 1 H), 10,84 (м, 1 H), 9,09 (м, 1 H), 8,73 (м, 1 H), 8,16 (м, 1 H), 7,68 (с, 1 H), 7,36 (м, 2 H), 7,24 (м, 2 H), 7,13 (м, 1 H), 7,06 (м, 1 H), 6,88 (м, 1 H), 6,19 (м, 1 H), 5,94 (с, 2 H).

Соединение I-551

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 1-цианоциклопропан-1-карбоновую кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-551** (3,3 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,02 (м, 1 H), 9,09 (м, 1 H), 8,74 (м, 1 H), 7,88 (м, 1 H), 7,67 (с, 1 H), 7,33 (м, 1 H), 7,27 (м, 1 H), 7,23 (м, 1 H), 7,12 (м, 1 H), 6,89 (м, 1 H), 5,94 (с, 2 H), 1,74 (м, 4 H).

Соединение I-552

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента

использовали тиазол-5-карбоновую кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-552** (2,3 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,71 (м, 1 H), 9,35 (м, 1 H), 9,12 (м, 1 H), 8,96 (м, 1 H), 8,79 (м, 1 H), 8,08 (м, 1 H), 7,70 (м, 1 H), 7,34 (м, 1 H), 7,24 (м, 2 H), 7,12 (м, 1 H), 6,89 (м, 1 H), 5,95 (м, 2 H).

Соединение I-553

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоновую кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-553** (1,9 мг, выход 7%) в виде белого твердого вещества.

Соединение I-554

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 3-метоксиизоксазол-5-карбоновую кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-554** (4,6 мг, выход 17%d) в виде белого твердого вещества.

Соединение I-555

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали пиоимижиг-4-карбоновую кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-555** (1,6 мг, выход 6%) в виде белого твердого вещества.

Соединение I-556

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали оксазол-5-карбоновую кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-556** (4,4 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества.

Соединение I-557

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента

использовали оксазол-4-карбоновую кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-557** (4,4 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества.

Соединение I-558

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали циклопропанкарбоновую кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-558** (5,1 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,42 (м, 1 H), 9,11 (м, 1 H), 8,69 (м, 1 H), 8,01 (м, 1 H), 7,66 (м, 1 H), 7,34 (м, 1 H), 7,24 (м, 2 H), 7,12 (м, 1 H), 6,89 (м, 1 H), 5,93 (м, 2 H), 2,12 (м, 1 H), 0,87 (д, 4 H).

Соединение I-559

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали (S)-2-метокси-2-фенилуксусную кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-559** (6,8 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,03 (м, 1 H), 9,09 (м, 1 H), 8,72 (м, 1 H), 7,96 (м, 1 H), 7,67 (м, 1 H), 7,51 (м, 2 H), 7,36 (м, 4 H), 7,23 (м, 2 H), 7,12 (м, 1 H), 6,87 (м, 1 H), 5,93 (м, 2 H), 5,12 (м, 1 H), 3,34 (с, 3 H).

Соединение I-560

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали фуран-2-карбоновую кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-560** (5,2 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,10 (м, 1 H), 9,09 (м, 1 H), 8,75 (м, 1 H), 8,10 (м, 1 H), 8,00 (м, 1 H), 7,78 (м, 1 H), 7,69 (м, 1 H), 7,34 (м, 1 H), 7,24 (м, 2 H), 7,12 (м, 1 H), 6,89 (м, 1 H), 6,73 (м, 1 H), 5,94 (с, 2 H).

Соединение I-561

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали тиофен-2-карбоновую кислоту, а неочищенный материал очистили

обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-561** (3,9 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,39 (м, 1 H), 9,10 (м, 1 H), 8,78 (м, 1 H), 8,36 (м, 1 H), 8,10 (м, 1 H), 7,95 (м, 1 H), 7,70 (с, 1 H), 7,34 (м, 1 H), 7,25 (м, 3 H), 7,12 (м, 1 H), 6,88 (м, 1 H), 5,95 (м, 2 H).

Соединение I-562

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 2-этоксиуксусную кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-562** (5,7 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 10,70 (м, 1 H), 9,10 (м, 1 H), 8,73 (м, 1 H), 8,00 (м, 1 H), 7,66 (м, 1 H), 7,33 (м, 1 H), 7,23 (м, 2 H), 7,11 (м, 1 H), 6,89 (м, 1 H), 5,93 (с, 2 H), 4,17 (с, 2 H), 3,55 (м, 2 H), 1,17 (м, 3 H).

Соединение I-563

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 2-(метилсульфонил)уксусную кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-563** (3 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,53 (м, 1 H), 9,08 (м, 1 H), 8,78 (м, 1 H), 7,99 (м, 1 H), 7,66 (м, 1 H), 7,34 (м, 1 H), 7,23 (м, 2 H), 7,12 (м, 1 H), 6,91 (м, 1 H), 5,93 (м, 2 H), 4,46 (м, 2 H), 3,17 (с, 3 H).

Соединение I-564

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 3-циклопропил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-564** (1,2 мг, выход 4%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,84 (ш с, 1 H), 9,10 (м, 1 H), 8,77 (м, 1 H), 8,07 (м, 1 H), 7,72 (м, 1 H), 7,34 (м, 1 H), 7,28 (м, 1 H), 7,23 (м, 1 H), 7,12 (м, 1 H), 6,89 (м, 1 H), 6,61 (м, 1 H), 5,95 (м, 2 H), 1,96 (м, 1 H), 0,98 (м, 2 H), 0,76 (м, 2 H).

Соединение I-565

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента

использовали 2-ацетокси-2-фенилуксусную кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-565** (4,1 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,60 (м, 1 H), 9,08 (м, 1 H), 8,72 (м, 1 H), 7,92 (м, 1 H), 7,65 (м, 1 H), 7,59 (м, 2 H), 7,41 (м, 3 H), 7,33 (м, 1 H), 7,23 (м, 2 H), 7,11 (м, 1 H), 6,88 (м, 1 H), 6,17 (с, 1 H), 5,92 (с, 2 H), 2,15 (с, 3 H).

Соединение I-569

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 1-метилциклопропан-1-карбоновую кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-569** в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,81 (м, 1 H), 8,69 (м, 1 H), 8,18 (м, 1 H), 7,59 (м, 1 H), 7,31 (м, 1 H), 7,10 (м, 2 H), 6,93 (м, 2 H), 6,01 (м, 2 H), 1,52 (с, 3 H), 1,32 (м, 2 H), 0,84 (м, 2 H).

Соединение I-570

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали тетрагидрофуран-2-карбоновую кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-570** в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,79 (м, 1 H), 8,72 (м, 1 H), 8,17 (м, 1 H), 7,55 (м, 1 H), 7,29 (м, 1 H), 7,09 (м, 2 H), 6,92 (м, 2 H), 5,99 (м, 2 H), 4,53 (м, 1 H), 4,13 (м, 1 H), 3,98 (м, 1 H), 2,39 (м, 1 H), 2,14 (м, 1 H), 2,01 (м, 2 H).

Соединение I-571

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 2-(5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)уксусную кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-571** в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,79 (д, 1 H), 8,69 (д, 1 H), 8,09 (д, 1 H), 7,54 (с, 1 H), 7,43 (д, 1 H), 7,32–7,25 (м, 1 H), 7,14–7,01 (м, 2 H), 6,96–6,89 (м, 1 H), 6,88 (д, 1 H), 5,98 (с, 2 H), 4,70 (с, 2 H), 1,91 (д, 3 H).

Соединение I-572

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 3,3,3-трифтор-2-метокси-2-фенилпропановую кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-572** в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,79 (м, 2 H), 8,19 (м, 1 H), 7,64 (м, 2 H), 7,57 (м, 1 H), 7,48 (м, 3 H), 7,30 (м, 1 H), 7,08 (м, 2 H), 6,92 (м, 2 H), 5,99 (м, 2 H), 3,63 (д, 3 H).

Соединение I-574

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновую кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-574** в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,81 (д, 1 H), 8,66 (с, 1 H), 8,20 (д, 1 H), 7,54 (с, 1 H), 7,30 (м, 1 H), 7,09 (м, 2 H), 6,93 (м, 1 H), 6,88 (д, 1 H), 5,98 (с, 2 H), 4,02 (м, 2 H), 3,52 (м, 2 H), 2,80 (м, 1 H), 1,85 (д, 4 H).

Соединение I-577

Ацетилзащищенное промежуточное соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 2-ацетоксибензойную кислоту. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого промежуточного соединения. Затем промежуточное соединение растворили в смеси метанола:воды (8:1) и обработали гидроксидом лития (4,5 экв.) в небольшом количестве ТГФ (300 мкл). После завершения реакции летучие вещества удалили in vacuo, а остаток обработали 1 н. раствором HCl до pH ~4. Смесь экстрагировали этилацетатом и промыли органические слои водой и насыщенным солевым раствором. Содержимое высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали с получением желаемого соединения, **Соединения I-577** (10 мг, выход 33% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,81 (м, 1 H), 11,12 (м, 1 H), 9,10 (д, 1 H), 8,79 (м, 1 H), 8,20 (м, 1 H), 8,00 (м, 1 H), 7,66 (с, 1 H), 7,51 (м, 1 H), 7,34 (м, 1 H), 7,28 (д, 1 H), 7,23 (м, 1 H), 7,08 (м, 3 H), 6,90 (м, 1 H), 5,96 (с, 2 H).

Соединение I-579

Раствор 2-цианоуксусной кислоты (4 экв.) в ДМФА охладили до 0 °C и обработали оксалилхлоридом (4,1 экв.) в виде раствора в ДМФА. Наблюдали выделение газа и перемешивали содержимое при 0 °C в течение 30 минут. К реакционной смеси добавили

Промежуточное соединение 2 (1 экв.) и перемешивали содержимое в течение 18 часов, оставив нагреваться до 23 °C. Растворители удалили in vacuo, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-579** (2,3 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,47 (м, 1 H), 9,10 (д, 1 H), 8,78 (м, 1 H), 7,94 (м, 1 H), 7,65 (с, 1 H), 7,34 (д, 1 H), 7,24 (м, 2 H), 7,12 (м, 1 H), 6,91 (т, 1 H), 5,92 (с, 2 H), 4,05 (с, 2 H).

Соединение I-594

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 2-метил-2,3-дигидробензо[b]тиофен-2-карбоновой кислоты 1,1-диоксид, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-594** (7,4 мг, выход 23%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 10,96 (м, 1 H), 9,09 (м, 1 H), 8,77 (м, 1 H), 7,93 (м, 1 H), 7,79 (м, 1 H), 7,68 (с, 2 H), 7,57 (м, 2 H), 7,34 (м, 1 H), 7,24 (м, 2 H), 7,12 (м, 1 H), 6,89 (м, 1 H), 5,94 (с, 2 H), 4,11 (м, 1 H), 3,30 (м, 1 H), 1,89 (с, 3 H).

Соединение I-596

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)уксусную кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-596** (17,4 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,60 (м, 1 H), 9,09 (м, 1 H), 8,74 (м, 1 H), 7,91 (м, 5 H), 7,65 (м, 1 H), 7,35 (м, 1 H), 7,24 (м, 2 H), 7,12 (м, 1 H), 6,92 (м, 1 H), 5,93 (м, 2 H), 4,58 (с, 2 H).

Соединение I-597

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали (2-фенилацетил)глицин, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-597** (4,4 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,83 (м, 1 H), 8,68 (м, 1 H), 8,24 (м, 1 H), 7,58 (с, 1 H), 7,34 (м, 5 H), 7,26 (м, 1 H), 7,10 (м, 2 H), 6,97 (м, 1 H), 6,90 (м, 1 H), 6,01 (с, 2 H), 4,17 (с, 2 H), 3,66 (с, 2 H).

Соединение I-598

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали ((бензилокси)карбонил)глицин, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I598** (4 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,15 (м, 1 H), 9,10 (д, 1 H), 8,73 (м, 1 H), 7,98 (м, 1 H), 7,65 (с, 1 H), 7,57 (м, 1 H), 7,37 (м, 6 H), 7,23 (м, 2 H), 7,12 (м, 1 H), 6,90 (м, 1 H), 5,92 (м, 2 H), 5,05 (с, 2 H), 3,93 (м, 2 H).

Соединение I-599

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 2-(1-оксоизоиндолин-2-ил)уксусную кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-599** (11,7 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,42 (м, 1 H), 9,10 (м, 1 H), 8,74 (м, 1 H), 7,95 (м, 1 H), 7,72 (м, 1 H), 7,66 (м, 1 H), 7,63 (м, 2 H), 7,52 (м, 1 H), 7,34 (м, 1 H), 7,24 (м, 2 H), 7,13 (м, 1 H), 6,92 (м, 1 H), 5,93 (м, 2 H), 4,55 (м, 4 H).

Соединение I-610

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 2-(2-оксооксазолидин-3-ил)уксусную кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-610** (11,4 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,33 (м, 1 H), 9,10 (м, 1 H), 8,75 (м, 1 H), 7,96 (м, 1 H), 7,64 (м, 1 H), 7,35 (м, 1 H), 7,24 (м, 2 H), 7,12 (м, 1 H), 6,91 (м, 1 H), 5,93 (м, 2 H), 4,33 (м, 2 H), 4,15 (с, 2 H), 3,64 (м, 2 H).

Соединение I-601

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 2-(4-оксохиназолин-3(4H)-ил)уксусную кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-601** (3,3 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,69 (м, 1 H), 9,10 (м, 1 H), 8,75 (м, 1 H), 8,37 (с, 1 H), 8,15 (м, 1 H), 7,90 (м, 2 H), 7,73 (м, 1 H), 7,67 (с, 1 H), 7,56 (м, 1 H), 7,34 (м, 1 H), 7,24 (м, 2 H), 7,13 (м, 1 H), 6,93 (м, 1 H), 5,94 (с, 2 H), 4,99 (с, 2 H).

Соединение I-602

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали (2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)ацетил)глицин, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-602** (1,2 мг, выход 4%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,20 (м, 1 H), 9,09 (м, 1 H), 8,74 (м, 1 H), 8,62 (м, 1 H), 7,98 (м, 1 H), 7,91 (с, 2 H), 7,88 (с, 2 H), 7,64 (с, 1 H), 7,33 (м, 1 H), 7,24 (д, 1 H), 7,20 (м, 1 H), 7,11 (м, 1 H), 6,89 (м, 1 H), 5,92 (м, 2 H), 4,29 (с, 2 H), 4,05 (м, 2 H).

Соединение I-603

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C в библиотечном формате, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали (метоксикарбонил)глицин, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-603** (2,2 мг, выход 8%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,13 (м, 1 H), 9,09 (м, 1 H), 8,73 (м, 1 H), 7,97 (м, 1 H), 7,66 (м, 1 H), 7,42 (м, 1 H), 7,34 (м, 1 H), 7,23 (м, 2 H), 7,12 (м, 1 H), 6,90 (м, 1 H), 5,92 (м, 2 H), 3,90 (м, 2 H), 3,56 (с, 3 H).

Соединение I-592

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 2-(фенилсульфонил)уксусную кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-592** (1,7 мг, выход 5%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,44 (м, 1 H), 9,10 (м, 1 H), 8,75 (м, 1 H), 7,92 (м, 1 H), 7,91 (м, 1 H), 7,89 (м, 1 H), 7,88 (м, 1 H), 7,76 (м, 1 H), 7,65 (м, 2 H), 7,34 (м, 1 H), 7,26 (м, 1 H), 7,22 (м, 1 H), 7,12 (м, 1 H), 6,91 (м, 1 H), 5,92 (м, 2 H), 4,67 (м, 2 H).

Соединение I-594

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 2-((4-хлорфенил)сульфонил)уксусную кислоту, а неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-594** (5,8 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,48 (с, 1 Н), 9,10 (д, 1 Н), 8,76 (д, 1 Н), 7,92 (м, 2 Н), 7,87 (м, 1 Н), 7,76 (м, 2 Н), 7,65 (с, 1 Н), 7,34 (м, 1 Н), 7,24 (м, 2 Н), 7,12 (м, 1 Н), 6,91 (м, 1 Н), 5,93 (с, 2 Н), 4,73 (м, 2 Н).

Соединение I-498

К смеси 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1Н-пиразол-3-ил)-пиримидин-4-амина (промежуточного соединения, описанного в WO2012/3405 A1; 1 экв.), триэтиламина (6 экв.) и N,N-диметилпиридин-4-амина (0,01 экв.) в дихлорметане добавили 2-хлор-2-оксоэтилацетат (3 экв.) при 23 °С. Содержимое нагревали до 60 °С и перемешивали в течение 18 часов. Растворитель удалили in vacuo и после очистки неочищенного материала обращенно-фазовой ВЭЖХ получили желаемое соединение, **Соединение I-498** (1,0 мг, выход 2%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,21 (м, 1 Н), 9,09 (м, 1 Н), 8,84 (м, 1 Н), 7,61 (м, 1 Н), 7,34 (м, 1 Н), 7,27 (м, 1 Н), 7,22 (м, 1 Н), 7,12 (м, 1 Н), 6,94 (м, 1 Н), 5,92 (м, 2 Н), 4,91 (с, 2 Н), 2,13 (с, 3 Н).

Соединение I-578

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали тетрагидрофуран-3-амин, использовали 6 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 100 °С в виде раствора в диоксане/воде (4:1) в течение 24 часов. Смесь охладили до 23 °С и удалили растворитель in vacuo. Твердое вещество очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-578** (12 мг, выход 53%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,11 (м, 1 Н), 8,58 (м, 1 Н), 8,31 (м, 1 Н), 7,61 (м, 1 Н), 7,34 (м, 1 Н), 7,24 (м, 2 Н), 7,11 (м, 1 Н), 6,89 (м, 1 Н), 5,93 (с, 2 Н), 4,76 (м, 1 Н), 4,04 (м, 1 Н), 3,89 (м, 1 Н), 3,77 (м, 1 Н), 3,64 (м, 1 Н), 2,27 (м, 1 Н), 2,04 (с, 1 Н).

Соединение I-613

Раствор **Промежуточного соединения 1** (1 экв.) в ДМСО обработали бензолсульфонамидом калия (2 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 8 часов. Содержимое отфильтровали, а фильтрат непосредственно очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-613** (7 мг, выход 26%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,82 (м, 1 Н), 8,37 (м, 1 Н), 8,26 (м, 2 Н), 7,58 (м, 1 Н), 7,47 (м, 2 Н), 7,31 (м, 2 Н), 7,11 (м, 2Н), 6,94 (м, 2 Н), 5,98 (м, 2 Н).

Соединение I-614

Раствор **Промежуточного соединения 1** (1 экв.) в ДМСО обработали 3,4-диметоксибензолсульфонамидом калия (2 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 8 часов. Содержимое отфильтровали, а фильтрат непосредственно очистили обращенно-фазовой HPLC с получением желаемого соединения, **Соединения I-614** (1,3 мг, выход 5%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,12 (м, 1 H), 8,56 (м, 1 H), 7,90 (м, 1 H), 7,60 (м, 1 H), 7,38 (м, 2 H), 7,27 (д, 2 H), 7,12 (м, 1 H), 6,92 (м, 2 H), 5,94 (с, 2 H), 3,71 (д, 6 H).

Соединение I-607

Раствор **Промежуточного соединения 1** (1 экв.) в ДМСО обработали (4-фторфенил)метансульфонамидом калия (2 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 0,5 часа, после чего реакционную смесь разбавили водой и 1 н. раствором хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-5% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-607** (2,8 мг, выход 6%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,79 (м, 1 H), 8,45 (м, 1 H), 7,52 (м, 1 H), 7,40 (м, 2 H), 7,26 (м, 1 H), 6,94 (д, 6 H), 5,98 (с, 2 H), 5,04 (м, 2 H).

Соединение I-624

К раствору 4-фторбензолсульфонамида (4 экв.) в ДМФА добавили бис(триметилсилил)амид калия (4 экв.) при 23 °C. Спустя 15 минут перемешивания добавили **Промежуточное соединение 1** (1 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 3 дней при 75 °C. Не выделяя продукт, его очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-624** (1,9 мг, выход 7%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,13 (м, 1 H), 8,51 (м, 1 H), 8,30 (м, 2 H), 7,40 (м, 2 H), 7,27 (м, 2 H), 7,15 (м, 3 H), 6,95 (м, 1 H), 5,99 (с, 2 H).

Соединение I-625

Раствор **Промежуточного соединения 1** (1 экв.) в ДМСО обработали пиридин-3-сульфонамидом калия (1 экв.) и карбонатом калия (0,5 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали при 150 °C в течение 10 минут в микроволновом реакторе. Содержимое отфильтровали, а фильтрат непосредственно очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-625** (4,4 мг, выход 33%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,24 (м, 1 H), 9,14 (м, 1 H), 8,69 (м, 1 H), 8,59 (м, 1 H), 8,40 (м, 1 H), 7,42 (м, 1 H), 7,34 (м, 2 H), 7,24 (м, 2 H), 7,13 (м, 1 H), 6,96 (м, 1 H), 5,95 (м, 2 H).

Соединение I-583

Раствор **Промежуточного соединения 2** (1 экв.) в ДМФА обработали изоцианатобензолом (2 экв.) и триэтиламином (2 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали при 100 °C в течение 18 часов. Содержимое отфильтровали, а фильтрат непосредственно очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-583** (1,0 мг, выход 4%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 10,20 (м, 1 H), 9,10 (м, 1 H), 8,62 (м, 1 H), 7,71 (м, 1 H), 7,63 (м, 2 H), 7,27 (м, 7 H), 7,09 (м, 1 H), 7,01 (м, 1 H), 6,88 (м, 1 H), 5,99 (м, 2 H).

Соединение I-491

К раствору **Промежуточного соединения 2** (1 экв.) в дихлорметане добавили (4-фторфенил)метансульфонилхлорид (1 экв.), затем DBU (1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавили водой, экстрагировали дихлорметаном (3x), промыли 1 н. раствором хлористоводородной кислоты (2x), высушили (сульфатом натрия), отфильтровали и концентрировали in vacuo. После очистки неочищенного материала обращенно-фазовой ВЭЖХ получили желаемое соединение, **Соединение I-491** (17,8 мг, выход 17%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,52 (д, 1 H), 8,28 (ш с, 1 H), 7,38 (ш с, 1 H), 7,30 (дд, 2 H), 7,25 (ш с, 1 H), 7,14–6,97 (м, 4 H), 6,92–6,73 (м, 3 H), 6,63 (д, 1 H), 5,91 (с, 2 H), 4,54 (ш с, 2 H).

Соединение I-495

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали этанол-1,1,2,2-d4-амин и нагревали содержимое до 90 °C в течение 20 часов. Содержимое охладили до 23 °C и разделили между 1:1 смесью дихлорметана и 1 н. раствора HCl. Слои разделили и экстрагировали водный слой дихлорметаном (x2), а органические части объединили и промыли насыщенным солевым раствором. Смесь высушили над сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-495** (120 мг, выход 74%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,09 (д, 1 H), 8,17 (д, 1 H), 7,61 (с, 1 H), 7,51 (с, 1 H), 7,33 (д, 1 H), 7,14 - 7,28 (м, 2 H), 7,10 (т, 1 H), 6,82 (с, 1 H), 5,90 (с, 2 H), 4,74 (ш с, 1 H).

Соединение I-505

5-Фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амин (промежуточное соединение, описанное в WO2012/3405 A1; 1 экв.) добавили к суспензии NaH (1,2 экв.) в безводном ТГФ при 23 °C. После перемешивания в течение 30 минут при 23 °C к реакционной смеси добавили пропан-2-сульфонилхлорид (1 экв.) в ТГФ. Содержимое нагревали до 70 °C и перемешивали еще 18 часов. Реакционную смесь разбавили водой, экстрагировали дихлорметаном (3x), высушили (сульфатом натрия), отфильтровали и концентрировали in vacuo. После очистки неочищенного материала обращенно-фазовой ВЭЖХ получили желаемое соединение, **Соединение I-505** (2,9 мг, выход 6%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 11,59 (ш с, 1 H), 9,13 (д, 1 H), 8,66 (ш с, 1 H), 7,45 (с, 1 H), 7,38–7,31 (м, 1 H), 7,26 (д, 1 H), 7,24–7,17 (м, 1 H), 7,13 (т, 1 H), 7,08–7,02 (м, 1 H), 5,89 (с, 2 H), 4,24 (ш с, 1 H), 1,35 (д, 6 H).

Соединение I-510

К раствору **Промежуточного соединения 2** (1 экв.) в дихлорметане добавили DBU (1 экв.), затем метил-2-(хлорсульфонил)ацетат (1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавили водой, экстрагировали дихлорметаном (3x), промыли 1 н. раствором хлористоводородной кислоты (2x), высушили (сульфатом натрия), отфильтровали и концентрировали in vacuo. После очистки неочищенного материала обращенно-фазовой ВЭЖХ получили желаемое соединение, **Соединение I-510** (8,3 мг, выход 12%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,52 (д, 1 H), 8,37 (д, 1 H), 7,40 (с, 1 H), 7,26–7,22 (м, 1 H), 7,08–6,99 (м, 4 H), 6,63 (д, 1 H), 5,93 (с, 2 H), 4,31 (с, 2 H), 3,71 (с, 3 H).

Соединение I-521

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-амино-2,2-дифторпропан-1-ол (1,5 экв., в виде соли HCl), использовали 1 эквивалент триэтиламина и нагревали содержимое до 60 °C в течение 20 часов. Содержимое охладили до 23 °C и разделили между 1:1 смесью дихлорметана и 1 н. раствора HCl. Слои разделили и экстрагировали водный слой дихлорметаном (x2), а органические части объединили промыли насыщенным солевым раствором. Смесь высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-521** (36 мг, выход 60%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,48 (д, 1 H), 8,32 (д, 1 H), 7,42 (с, 1 H), 7,24–7,19 (м, 1 H), 7,04–6,97 (м, 3 H), 6,60 (д, 1 H), 6,05 (ш с, 1 H), 5,93 (с, 2 H), 4,12 (тд, 2 H), 3,74 (т, 2 H).

Соединение I-539

К раствору **Соединения I-510** (1 экв.) в ТГФ добавили борогидрид натрия (3 экв.) при 23 °C. Реакционную смесь нагрели до 75 °C, через шприц по каплям добавили метанол (4 экв.) и перемешивали содержимое в течение 1 часа. После охлаждения до 23 °C реакционную смесь концентрировали in vacuo, а полученный неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-539** (1,5 мг, выход 27%) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,69 (д, 1 H), 8,35 (д, 1 H), 7,47 (с, 1 H), 7,19 (д, 1 H), 6,96 (с, 3 H), 6,89 (д, 1 H), 6,84–6,82 (м, 1 H), 5,89 (с, 2 H), 3,92 (т, 2 H), 3,66 (т, 2 H).

Соединение I-610

Раствор **Промежуточного соединения 1** (1 экв.) в ДМСО обработали (циклопропилсульфонил)амидом калия (2 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 23 °C в течение 16 часов. Содержимое отфильтровали, а фильтрат непосредственно очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-610** (34 мг, выход 55%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,66 (д, 1 H), 8,35 (д, 1 H), 7,37 (с, 1 H), 7,23–7,11 (м, 1 H), 7,02–6,89 (м, 2 H), 6,86–6,74 (м, 2 H), 5,91–5,77 (м, 2 H), 3,36–3,26 (м, 1 H), 1,35–1,17 (м, 2 H), 1,08–0,89 (м, 2 H).

Соединение I-611

Раствор **Промежуточного соединения 1** (1 экв.) в ДМСО обработали (пропилсульфонил)амидом калия (2 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 23 °C в течение 16 часов. Содержимое отфильтровали, а фильтрат непосредственно очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-611** (50 мг, выход 81%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,67 (д, 1 H), 8,36 (д, 1 H), 7,33 (с, 1 H), 7,23–7,13 (м, 1 H), 7,03–6,89 (м, 2 H), 6,87–6,81 (м, 1 H), 6,79 (д, 1 H), 5,91–5,68 (м, 2 H), 3,63 (т, 2 H), 1,93–1,74 (м, 2 H), 0,97 (т, 3 H).

Соединение I-629

Раствор **Промежуточного соединения 1** (1 экв.) в ДМСО обработали метил(метилсульфонил)амидом калия (1 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 23 °C в течение 16 часов. Содержимое отфильтровали, а фильтрат

непосредственно очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-629** (8 мг, выход 33%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,11 (д, 1 H), 8,93 (д, 1 H), 7,62 (с, 1 H), 7,34 (д, 1 H), 7,28 (д, 1 H), 7,24–7,19 (м, 1 H), 7,12 (тд, 1 H), 6,94 (тд, 1 H), 5,92 (с, 2 H), 3,49 (с, 3 H), 3,37 (д, 3 H).

Соединение I-475

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали (*S*)-2-ацетокси-3,3,3-трифторпропановую кислоту (3 экв.), использовали 7 эквивалентов триэтиламина и использовали 4 эквивалента T3P. Раствор нагревали до 50 °C в течение 10 минут, и в это время раствор разбавили этилацетатом и водой. Слои разделили, а органический слой промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические слои высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. После очистки хроматографией на силикагеле (градиент 0-5% метанола в дихлорметане) получили желаемое соединение, **Соединение I-475** (98 мг, количественный выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8.81 (d, 1 H), 8,78 (с, 1 H), 8,50 (д, 1 H), 8,15 (д, 1 H), 7,51 (с, 1 H), 7,25-7,22 (м, 1 H), 7,09-7,05 (м, 1 H), 7,00 (т, 1 H), 6,85-6,82 (м, 1 H), 6,63 (д, 1 H), 6,06 (с, 2 H), 5,77 (к, 1 H), 2,39 (с, 3 H).

Соединение I-485

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4-аминопирролидин-2-он. После перемешивания при 90 °C в течение 16 часов добавили дополнительное количество воды для солюбилизации реагентов. Спустя 5 часов реакционную смесь разделили между дихлорметаном и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Слои разделили и экстрагировали водный слой дихлорметаном. Органические слои высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. После очистки хроматографией на силикагеле (градиент 0-15% метанола в дихлорметане) получили желаемое соединение, **Соединение I-485** (11 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,76 (с, 1 H), 8,11 (д, 1 H), 7,46 (с, 1 H), 7,27 (к, 1 H), 7,11-7,07 (м, 1 H), 7,03 (т, 1 H), 6,93 (с, 1 H), 6,83-6,80 (м, 1 H), 5,96 (с, 2 H), 5,11-5,06 (м, 1 H), 3,90 (дд, 1 H), 3,40 (дд, 1 H), 2,84 (дд, 1 H), 2,51 (дд, 1 H).

Соединение I-500

Раствор 2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ола (промежуточное соединение, описанное в WO2012/003405 A1; 1 экв.) и фосфорилтрихлорида (20 экв.) нагревали до 60 °C в течение 1 часа, после чего фосфорилтрихлорид удалили in vacuo. Полученный остаток растворили в диоксане и воде (отношение 2:1). Добавили 2-(аминометил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (3 экв.) и триэтиламин (10 экв.) и нагревали полученный раствор до 110 °C в течение 7 дней. Раствор разделили между 1 н. водным раствором хлористоводородной кислоты и дихлорметаном. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Органические слои высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. После очистки хроматографией на силикагеле (градиент (0-100% (7:1 = ацетонитрил : метанол) в дихлорметане) получили желаемое соединение, **Соединение I-500** (16 мг, выход 21%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,77 (с, 1 H), 8,20 (д, 1 H), 7,37 (с, 1 H), 7,29-7,24 (м, 1 H), 7,09-7,00 (м, 3 H), 6,85 (с, 1 H), 6,61 (д, 1 H), 5,95 (с, 2 H), 4,08 (с, 2 H).

Соединение I-518

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3,3,3-трифторпропан-1,2-диамин (9 экв.) и использовали 30 эквивалентов триэтиламина. После перемешивания в течение 16 часов неочищенную реакционную смесь разделили между водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические слои высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. После очистки хроматографией на силикагеле (градиент 0-5% метанола в дихлорметане) получили желаемое соединение, **Соединение I-518** (10 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д, 8,39 (д, 1 H), 8,11 (д, 1 H), 7,19 (с, 1 H), 7,14-7,10 (м, 1 H), 6,97-6,93 (м, 1 H), 6,89 (т, 1 H), 6,81-6,78 (м, 1 H), 6,52 (д, 1 H), 5,90 (с, 2 H), 5,57 (ш с, 1 H), 4,17 (ддд, 1 H), 3,51-3,44 (м, 1 H), 3,34 (ддд, 1 H).

Соединение I-540

Раствор **Соединения I-403** (1 экв.) в дихлорметане обработали диизопропилэтиламином (2 экв.), затем HATU (1,5 экв.). После перемешивания в течение 20 минут добавили аммиак (3 экв., 0,5 M раствор в диоксане). Спустя 22 часа добавили дополнительное количество аммиака (3 экв.). Спустя 4 часа раствор разбавили 1 н. водным раствором хлористоводородной кислоты и дихлорметаном. Слои разделили и экстрагировали водный слой дихлорметаном. Органические слои высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. После очистки хроматографией на

силикагеле (градиент 0-15% метанола в дихлорметане) получили желаемое соединение, **Соединение I-540** (3 мг, выход 13%) в виде желтой пленки.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,47 (д, 1 H), 8,27 (д, 1 H), 7,30 (с, 1 H), 7,24-7,20 (м, 1 H), 7,07-6,98 (м, 2 H), 6,91 (м, 1 H), 6,80 (ш с, 1 H), 6,59 (д, 1 H), 6,10 (д, 1 H), 5,97 (д, 1 H), 5,92 (д, 1 H), 5,84 (квинтет, 1 H), 5,74 (ш с, 1 H).

Соединение I-568

Раствор **Соединения I-418** (1 экв.), дифенилфосфоразидата (1,5 экв.) и триэтиламина (1,5 экв.) в толуоле нагревали до 50 °C в течение 15 часов. Раствор охладили до 23 °C и обработали метанолятом натрия (3 экв., 0,5 н. раствор в метаноле). После перемешивания при 23 °C в течение 1 часа добавили насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и перемешивали полученный раствор еще 1 час. Реакционную смесь разбавили водой и дихлорметаном и экстрагировали водный слой дихлорметаном. Органические слои высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo с получением неочищенного продукта. После очистки хроматографией на силикагеле (градиент 0-15% (7:1 = ацетонитрил : метанол) в дихлорметане) получили желаемое соединение, **Соединение I-568** (11 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,76 (д, 1 H), 8,21 (д, 1 H), 7,49 (с, 1 H), 7,29-7,24 (м, 1 H), 7,12-7,06 (м, 1 H), 7,03 (т, 1 H), 6,94 (д, 1 H), 6,80 (т, 1 H), 5,97 (с, 2 H), 5,67-5,58 (м, 1 H), 3,73 (дд, 1 H), 3,51 (с, 3 H), 3,42 (дд, 1 H).

Соединение I-576

Указанное в заголовке соединение синтезировали в 2 стадии:

Стадия 1: Синтез (*S*)-1-((2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-оксопропан-2-илацетата

Указанное промежуточное соединение получили по общему способу C, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали (S)-2-ацетоксипропановую кислоту (3 экв.), использовали 10 эквивалентов триэтиламина и использовали 4 эквивалента T3P. Раствор нагревали до 50 °C в течение 16 часов, после чего раствор разбавили этилацетатом и водой. Слой разделили и промыли органический слой водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические слои высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. После очистки хроматографией на силикагеле (градиент 0-5% метанола в дихлорметане) получили промежуточное соединение с примесями, которое использовали на следующей стадии без дополнительной обработки.

Стадия 2: Синтез **Соединения I-576**

К раствору (*S*)-1-((2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-пиримидин-4-ил)амино)-1-оксопропан-2-илацетата (1 экв.) в 4:1 смеси метанола:воды одной порцией добавили карбонат калия (0,5 экв.). После перемешивания в течение 10 минут реакционный раствор подкислили 3 н. раствором хлористоводородной кислоты и разбавили водой и дихлорметаном. Слои разделили и экстрагировали водный слой дихлорметаном. Органические слои высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. После очистки хроматографией на силикагеле (градиент 0-5% метанола в дихлорметане) получили желаемое соединение, **Соединение I-576** (4,5 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,77 (м, 1 H), 8,71 (д, 1 H), 8,14 (д, 1 H), 7,54 (с, 1 H), 7,30-7,26 (м, 1 H), 7,11-7,03 (м, 2 H), 6,91-6,88 (м, 2 H), 5,98 (с, 2 H), 4,32 (к, 1 H), 1,45 (д, 3 H).

Соединение I-580

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 2-метил-2-(метилсульфонил)пропановую кислоту (3 экв.), использовали 10 эквивалентов триэтиламина и использовали 4 эквивалента T3P. Раствор нагревали до 70 °C в течение 3 часов, после чего раствор разбавили этилацетатом и водой. Слои разделили и промыли органический слой водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические слои высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. После очистки хроматографией на силикагеле (градиент 0-100% этилацетата в гексанах) получили желаемое соединение, **Соединение I-580** (30 мг, выход 42%) в виде желтого пенистого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,13 (ш с, 1 H), 8,78 (д, 1 H), 8,48 (д, 1 H), 8,06 (д, 1 H), 7,46 (с, 1 H), 7,24-7,19 (м, 1 H), 7,06-7,02 (м, 1 H), 7,00-6,97 (м, 1 H), 6,89-6,86 (м, 1 H), 6,63 (д, 1 H), 6,03 (с, 2 H), 3,00 (с, 3 H), 1,81 (с, 6 H).

Соединение I-582

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C, за исключением того, что вместо **Промежуточного соединения 2** использовали 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амин (промежуточное соединение, описанное в предыдущем патенте: WO2012/003405 A1; 1 экв.), в качестве кислотного реагента использовали 2-метил-2-(метилсульфонил)пропановую кислоту (3 экв.), использовали 10 эквивалентов триэтиламина и 4 эквивалента пропилфосфонового ангидрида (T3P, 50 масс. % в этилацетате). После нагревания смеси при 90 °C в течение 4 часов раствор разбавили этилацетатом и водой. Слои разделили и экстрагировали водный

слой этилацетатом. Органические слои промыли водой, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. После очистки хроматографией на силикагеле (градиент (7:1 ацетонитрил : метанол) в дихлорметане) получили желаемое соединение, **Соединение I-582** (29 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,10 (ш с, 1 H), 8,67 (д, 1 H), 8,48 (д, 1 H), 7,42 (с, 1 H), 7,23-7,19 (м, 1 H), 7,06-7,02 (м, 1 H), 7,10-6,97 (т, 1 H), 6,86 (т, 1 H), 6,63 (д, 1 H), 6,02 (с, 2 H), 3,02 (с, 3 H), 1,82 (с, 6 H).

Соединение I-587

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 2-(метилсульфонил)пропановую кислоту (3 экв.), использовали 10 эквивалентов триэтиламина и 4 эквивалента T3P. После перемешивания в течение 1 часа при 70 °C реакционную смесь разбавили этилацетатом и водой. Слои разделили и экстрагировали водный слой этилацетатом. Органические слои промыли водой, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. После очистки хроматографией на силикагеле (градиент 0-5% метанола в дихлорметане) получили желаемое соединение, **Соединение I-587** (45 мг, выход 64%) в виде коричневого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,45 (ш с, 1 H), 8,72 (д, 1 H), 8,48 (д, 1 H), 8,01 (д, 1 H), 7,34 (с, 1 H), 7,21-7,16 (м, 1 H), 7,04-7,01 (м, 1 H), 6,92 (т, 1 H), 6,80-6,77 (м, 1 H), 6,65 (д, 1 H), 6,00 (с, 2 H), 4,14 (к, 1 H), 3,02 (с, 3 H), 1,73 (д, 3 H).

Соединение I-609

К раствору ((2,2,2-трифторэтил)сульфонил)амида калия (2 экв.) в диметилсульфоксиде добавили **Промежуточное соединение 1** (1 экв.). После перемешивания в течение 62 часов раствор разбавили этилацетатом и 1 н. раствором хлористоводородной кислоты. Слои разделили и экстрагировали водный слой этилацетатом. Органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. Неочищенный остаток поместили в метанол и отфильтровали полученное твердое вещество, и промыли дополнительным количеством метанола. Остаток снова поместили в метанол и отфильтровали полученное твердое вещество, и промыли метанолом с получением желаемого соединения, **Соединения I-609** (24 мг, выход 28%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,14 (д, 1 H), 8,44 (ш с, 1 H), 7,51 (с, 1 H), 7,37-7,31 (м, 1 H), 7,24-7,20 (м, 2 H), 7,12 (т, 1 H), 7,02-6,99 (м, 1 H), 5,92 (с, 2 H), 4,74 (ш с, 2 H).

Соединение I-627

Суспензию 2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ола (промежуточное соединение, описанное в WO2012/003405 A1; 1 экв.) в фосфорилтрихлориде (20 экв.) нагревали до 60 °C в течение 2 часов. После выпаривания in vacuo досуха полученный остаток и 2-(аминометил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид (3 экв.) растворили в 2:1 смеси диоксана:воды и обработали триэтиламином (10 экв.). Раствор нагревлаи до 110 °C в течение 38 часов. Раствор разбавили дихлорметаном и 1 н. раствором хлористоводородной кислоты, слои разделили и экстрагировали водный слой дихлорметаном. Органические слои высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. После очистки хроматографией на силикагеле (градиент 0-65% (7:1=ацетонитрил : метанол) в дихлорметане) получили продукт с примесями. Неочищенный продукт разделили между водой и дихлорметаном. Слои разделили и промыли органический слой водой. Органический слой высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo с получением желаемого соединения, **Соединения I-627** (1 мг, выход 1%) в виде прозрачной пленки.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,78 (с, 1 H), 8,17 (д, 1 H), 7,42 (с, 1 H), 7,30-7,26 (м, 1 H), 7,11-7,04 (м, 2 H), 7,01-6,98 (м, 1 H), 6,89 (с, 1 H), 6,59 (д, 1 H), 5,97 (с, 2 H), 4,10-4,02 (м, 2 H).

Соединение I-634

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 3-амино-1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ол (в виде соли HCl, 2 экв.) и использовали 4 эквивалента триэтиламина. После перемешивания при 90 °C в течение 21 часа, выделения и очистки продукта хроматографией на силикагеле (градиент 0-70% этилацетата в гексанах) получили желаемое соединение, **Соединение I-634** (33 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,48 (м, 1 H), 8,22 (д, 1 H), 7,27 (с, 1 H), 7,24-7,19 (м, 1 H), 7,05-6,95 (м, 3 H), 6,61 (м, 1 H), 6,04-5,93 (м, 3 H), 5,74 (ш с, 1 H), 4,00 (дд, 1 H), 3,81 (дд, 1 H), 1,44 (с, 3 H).

Соединение I-631

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-3(2H)-она дигидрохлорид (2 экв.) и использовали 4 эквивалента триэтиламина. После перемешивания при 90 °C в течение 1,5 часов, выделения и очистки продукта хроматографией на силикагеле (градиент 0-15% метанола в дихлорметане)

получили желаемое соединение, **Соединение I-631** (9 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,79 (д, 1 H), 8,22 (д, 1 H), 7,50 (с, 1 H), 7,31-7,27 (м, 1 H), 7,13-7,09 (м, 1 H), 7,05 (т, 1 H), 6,94 (м, 1 H), 6,85-6,82 (м, 1 H), 5,98 (с, 2 H), 4,76 (с, 2 H), 4,17 (т, 2 H), 2,85 (т, 2 H).

Соединение I-328

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 1-(трифторметил)циклопропанкарбоновую кислоту (2 экв.), использовали 3 эквивалента триэтиламина и 3 эквивалента T3P. Раствор перемешивали при 23 °C в течение 18 часов, затем разбавили раствор водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промыли водой (2x) и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические слои высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. После очистки остатка хроматографией на силикагеле (этилацетат в гексанах) получили желаемое соединение, **Соединение I-328** (2 мг, выход 14%).

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,73 (д, 1 H), 8,57 (ш с, 1 H), 8,45 (д, 1 H), 8,02 (д, 1 H), 7,45 (с, 1 H), 7,19 (м, 1 H), 7,02 (м, 1 H), 6,96 (м, 1 H), 6,83 (м, 1 H), 6,60 (д, 1 H), 6,01 (с, 2 H), 1,40 (м, 4 H).

Соединение I-415

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C, за исключением того, что вместо **Промежуточного соединения 2** использовали 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амин (промежуточное соединение, описанное в предыдущем патенте: WO2012/003405 A1; 1 экв.), в качестве кислотного реагента использовали 1-(трифторметил)циклопропанкарбоновую кислоту (3 экв.), использовали 7 эквивалентов триэтиламина и 4 эквивалента T3P. После нагревания при 90 °C в течение 2 дней пробирку охладили до 23 °C и разбавили содержимое этилацетатом. Содержимое промыли водой (3x), насыщенным солевым раствором, затем высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали посредством ротационного испарения. После очистки остатка хроматографией на силикагеле (этилацетат в гексанах) получили желаемое соединение, **Соединение I-415** (42 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,67 (с, 1 H), 8,49 (с, 1 H), 8,31 (ш с, 1 H), 7,43 (с, 1 H), 7,23 (м, 1 H), 7,06 (м, 1 H), 6,99 (м, 1 H), 6,84 (м, 1 H), 6,63 (с, 1 H), 6,04 (с, 2 H), 1,64 (м, 2 H), 1,45 (м, 2 H).

Соединение I-460

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C, за исключением того, что вместо Промежуточного соединения 2 использовали 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амин (промежуточное соединение, описанное в предыдущем патенте: WO2012/003405 A1; 1 экв.), в качестве кислотного реагента использовали 1-цианоциклопропанкарбоновую кислоту (3 экв.), использовали 7 эквивалентов триэтиламина и 4 эквивалента T3P. После нагревания при 50 °C в течение 18 часов пробирку охладили до 23 °C и разбавили содержимое этилацетатом. Содержимое промыли водой (3x), насыщенным солевым раствором, затем высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали посредством ротационного испарения. После очистки остатка хроматографией на силикагеле (этилацетат в гексанах) получили желаемое соединение, **Соединение I-460** (29 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,61 (с, 1 H), 8,50 (ш с, 1 H), 8,41 (с, 1 H), 7,34 (с, 1 H), 7,14 (м, 1 H), 6,97 (м, 1 H), 6,91 (м, 1 H), 6,77 (м, 1 H), 6,54 (с, 1 H), 5,95 (с, 2 H), 1,80 (м, 2 H), 1,67 (м, 2 H).

Соединение I-483

Указанное в заголовке соединение синтезировали в 2 стадии:

Стадия 1: Синтез 3-(3-(4-хлор-5-нитропиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазола

2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-5-нитропиримидин-4-ол (промежуточное соединение, описанное в предыдущем патенте: WO2012/003405 A1; 1 экв.) добавили к оксихлориду фосфора (22 экв.) и нагревали смесь в течение 4 часов при 90 °C. Содержимое концентрировали in vacuo, а остаток поместили в этилацетат и последовательно промыли 10% раствором бикарбоната натрия (2x), водой (2x) и насыщенным солевым раствором. Органический слой высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением желаемого промежуточного соединения, 3-(3-(4-хлор-5-нитропиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазола в виде желтовато-коричневого твердого вещества (1,86 г, выход 96%).

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 9,35 (с, 1 H), 8,53 (д, 1 H), 7,59 (с, 1 H), 7,25 (м, 1 H), 7,07 (м, 1 H), 7,02 (м, 1 H), 6,91 (м, 1 H), 6,65 (д, 1 H), 6,08 (с, 2 H).

Стадия 2: Синтез **Соединения I-483**

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что вместо **Промежуточного соединения 1** использовали 3-(3-(4-хлор-5-нитропиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазол, в качестве аминного реагента использовали 2-(аминометил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (1,5

экв.), использовали 3 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 30 °C в течение 1 часа в виде раствора в диоксане:воде (3:1). Реакционную смесь охладили и разбавили этилацетатом. Органический слой промыли водой (2x) и насыщенным солевым раствором, затем высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-483** (77 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 9,36 (с, 1 H), 8,59 (м, 1 H), 8,55 (д, 1 H), 7,64 (ш с, 1 H), 7,42 (с, 1 H), 7,28 (м, 1 H), 7,08 (м, 1 H), 7,06 (м, 1 H), 6,64 (д, 1 H), 5,98 (с, 2 H), 4,27, (д, 2 H).

Соединение I-484

Раствор **Соединения I-483** (1 экв.) в метаноле при 23 °C обработали 10% палладием на углероде (0,2 экв.), затем поместили в атмосферу H_2, поступающего из баллона с водородом через иглу. Смесь перемешивали в течение 1 часа при положительном давлении H_2, и отфильтровали через целит. Осадок на фильтре промыли метанолом и концентрировали объединенные фильтраты концентрировали in vacuo. Полученный неочищенный остаток очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-484** (53 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 9,39 (с, 1H), 7,92 (ш с, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,13 (м, 2H), 7,98 (м, 1H), 6,92 (м, 2H), 6,52 (с, 1H), 5,85 (с, 2H), 4,01, (с, 2H).

Соединение I-541

Смесь 3-(3-(4-хлор-5-нитропиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазола (как описано на стадии 1 синтеза **Соединения I-483** (1 экв.), метилкарбамата (5 экв.) и карбоната цезия (5 экв.) нагревали при 90 °C в течение 18 часов. После охлаждения до 23 °C смесь разбавили этилацетатом и промыли водой (3x) и насыщенным солевым раствором. Содержимое высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Полученный неочищенный остаток очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-541** (35 мг, выход 19%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 10,09 (ш с, 1 H), 9,51 (с, 1 H), 8,50 (д, 1 H), 7,60 (с, 1 H), 7,24 (м, 1 H), 7,06 (м, 1 H), 7,02 (м, 1 H), 6,87 (м, 1 H), 6,67 (д, 1 H), 6,07 (с, 2 H), 3,95 (с, 3 H).

Соединение I-542

Раствор **Соединения I-541** (1 экв.) в метаноле при 23 °C обработали 10% палладием на углероде (0,2 экв.), затем поместили в атмосферу H_2, поступающего из водородного баллона через иглу. Смесь перемешивали в течение 1 часа при положительном давлении H_2 и отфильтровали через целит. Осадок на фильтре промыли метанолом и концентрировали объединенные фильтраты in vacuo. Полученный неочищенный остаток очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент этилацетата в гексанах, с получением желаемого соединения, **Соединения I-542** (26 мг, выход 87%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,43 (д, 1 H), 8,27 (с, 1 H), 7,52 (с, 1 H), 7,32 (с, 1 H), 7,18 (м, 1 H), 7,02 (м, 1 H), 6,99 (м, 1 H), 6,77 (м, 1 H), 6,57 (д, 1 H), 5,99 (с, 2 H), 4,61 (ш с, 2 H), 3,81 (с, 3 H).

Соединение I-488

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-(аминометил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (2,3 экв.), вместо **Промежуточного соединения 1** использовали 3-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2,3-дифторбензил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазол (описанный на стадии 2 способа синтеза **Соединения I-235**) и нагревали содержимое до 90 °C в течение 3 дней. Содержимое охладили до 23 °C и разбавили смесь этилацетатом. Органический слой промыли водой (2x) и насыщенным солевым раствором, затем высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле (градиент этилацетата в гексанах) с получением желаемого соединения, **Соединения I-488** (62 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,52 (с, 1 H), 8,39 (с, 1 H), 8,29 (с, 1 H), 7,25 (с, 1 H), 7,09 (м, 1 H), 6,98 (м, 1 H), 6,96 (м, 1 H), 6,64 (с, 1 H), 5,99 (с, 2 H), 5,58 (ш с, 1 H), 4,14 (д, 2 H).

Соединение I-489

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-(аминометил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропановую кислоту (1,3 экв.), вместо **Промежуточного соединения 1** использовали 3-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2,3-дифторбензил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазол (описанный на стадии 2 способа синтеза **Соединения I-235**) и нагревали содержимое до 90 °C в течение 3 дней. Содержимое охладили до 23 °C и разбавили смесь водой, а pH довели до 5 при помощи 3 н. раствора HCl. Смесь отфильтровали и промыли осадок на фильтре водой (2x) и высушили под вакуумом. Часть остатка растворили в

дихлорметане/метаноле (4 мл, 1:1). После фильтрации осталось 62 мг нерастворимого материала. Растворимую фракцию подвергли хроматографии на силикагеле, используя градиент дихлорметана в метаноле, с получением **Соединения I-489** в виде белого твердого вещества (60 мг). Анализ нерастворимого материала, оставшегося после фильтрации, также показал **Соединение I-489** (итого: 0,122 г, выход 90%).

1H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,77 (д, 1 H), 8,16 (д, 1 H), 7,51 (с, 1 H), 7,15 (м, 1 H), 7,01 (м, 1 H), 6,94 (д, 1 H), 6,71 (м, 1 H), 6,00 (с, 2 H), 4,43 (д, 1 H), 4,12 (д, 1 H).

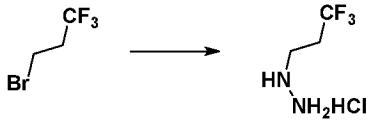
Соединение I-522

Раствор **Соединения I-489** (1 экв.) в дихлорметане обработали основанием Хюнига (3 экв.) и HATU (1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов, затем к реакционной смеси добавили раствор аммиака (0,5 М в диоксане, 8 экв.). Содержимое оставили перемешиваться в течение ночи при 23 °C. Смесь разбавили дихлорметаном и промыли водой (3x) и насыщенным солевым раствором. Затем раствор высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. После очистки неочищенного остатка хроматографией на силикагеле си спользованием градиента дихлорметана в метаноле получили желаемое соединение, **Соединение I-522** (5 мг, выход 8%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,45 (с, 1 H), 8,14 (с, 1 H), 7,98 (с, 1 H), 7,18 (с, 1 H), 7,13 (с, 1 H), 7,01 (м, 1 H), 6,90 (м, 2 H), 6,56 (с, 1 H), 5,90 (с, 2 H), 5,65 (ш с, 1 H), 5,53 (ш с, 1 H), 4,12 (д, 2 H).

Соединение I-507

Указанное в заголовке соединение синтезировали в 4 стадии:

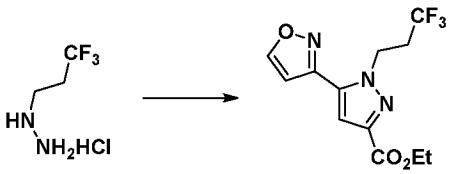


Стадия 1: Синтез (3,3,3-трифторпропил)гидразина гидрохлорида

3-Бром-1,1,1-трифторпропан (1 экв.) и гидразин-гидрат (10 экв.) растворили в абсолютном этаноле и нагревали при 80 °C в течение 18 часов. Раствор охладили до 23 °C и концентрировали под вакуумом при 15 °C. Густое маслянистое вещество разбавили водой и дихлорметаном, затем добавили твердый карбонат калия для насыщения водного слоя. Фазы перемешали и разделили, затем водную фазу экстрагировали дополнительным количеством дихлорметана (2x). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали под вакуумом с получением бесцветного маслянистого вещества. Взяли небольшую часть нейтрального гидразинового продукта для характеристики по ЯМР. Остальную часть поместили в диэтиловый эфир и

обработали хлористоводородной кислотой (2,5 М раствор в этаноле) и концентрировали полученную смесь in vacuo с получением желаемого промежуточного соединения, (3,3,3-трифторпропил)гидразина гидрохлорида (2,02 г, выход 43%) в виде белого твердого вещества.

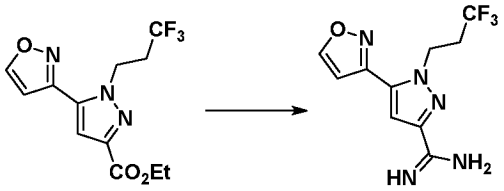
^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 3,18 (ш с, 4 H), 3,02 (м, 2 H), 2,36 (м, 2 H).



Стадия 2: Синтез этил-3-(изоксазол-3-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-5-карбоксилата

Раствор (3,3,3-трифторпропил)гидразина гидрохлорида (1 экв.) в смеси этанола и воды (9:1) при 23 °C обработали карбонатом калия (0,6 экв.), затем этил-4-(изоксазол-3-ил)-2-(метокси(метил)амино)-4-оксобут-2-еноатом (2 экв., полученным на стадии 1 общего способа A с использованием 1-(изоксазол-3-ил)этанона на стадии 1). Раствор перемешивали в течение 2 дней при 23 °C, затем к реакционной смеси по каплям добавили 6 н. раствор хлористоводородной кислоты (1,5 экв.). Растворители удалили in vacuo и поместили остатокв этилацетат. Органические слои промылив одой (5x), насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент этилацетата в дихлорметане, с получением желаемого сложного эфира пиразола, этил-3-(изоксазол-3-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (1,34 г, выход 36%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,55 (д, 1 H), 7,15 (с, 1 H), 6,63 (д, 1 H), 4,95 (м, 2 H), 4,46 (к, 2 H), 2,85 (м, 2 H), 1,44 (т, 3 H).



Стадия 3: Синтез 5-(изоксазол-3-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-3-карбоксимидамида

Желаемый промежуточный амидин получили по способу, описанному на стадии 3 общего способа A, за исключением того, что в качестве исходного сложного эфира использовали этил-3-(изоксазол-3-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-5-карбоксилат и смесь нагревали в течение 4 часов при 110 °C. Реакционную смесь охладили на льду, затем последовательно добавили метанол (14 экв.) и водный раствор хлористоводородной

кислоты (17 экв.) за 5 минут. Полученную смесь нагревали в течение 30 минут при 80 °C, затем охладили на льду и отфильтровали. Осадок на фильтре промыли толуолом (2x) и высушили на воздухе с получением неочищенной гидрохлоридной соли амидина. Этот материал перемешивали в насыщенном водной растворе карбоната натрия и экстрагировали смесью этилацетата/изопропилового спирта (5:1). Органическую фазу промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением желаемого нейтрального амидина 5-(изоксазол-3-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-3-карбоксимидамида в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,45 (д, 1 H), 6,99 (с, 1 H), 6,55 (д, 1 H), 5,61 (ш с, 3 H), 4,83–4,74 (м, 2 H), 2,81–2,65 (м, 2 H).

Стадия 4: Синтез **Соединения I-507**

Указанное в заголовке соединение получили в соответствии со стадией 4 общего способа A, за исключением того, что в качестве исходного амидина использовали 5-(изоксазол-3-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-3-карбоксимидамид, использовали 2,5 эквивалента (Z)-3-этокси-2-фтор-3-оксопроп-1-ен-1-олата натрия и смесь нагревали в течение 2 часов при 90 °C. Реакционную смесь охладили до 23 °C и удалили растворитель in vacuo. Остаток повторно растворили в дихлорметане и обработали хлористоводородной кислотой (2,5 M в этаноле, 3 экв.). Полученное твердое вещество отфильтровали, промыли дихлорметаном (2x) и высушили на воздухе с получением желаемого соединения, **Соединения I-507** (0,43 г, выход 110%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8.84 (д, 1 H), 8,03 (д, 1 H), 7,40 (с, 1 H), 6,95 (д, 1 H), 4,96 (т, 2 H), 2,92 (м, 2 H).

Соединение I-511

Указанное в заголовке соединение синтезировали в 2 стадии:

Стадия 1: Синтез 3-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазола

Смесь **Соединения I-507** (1 экв.) в оксихлориде фосфора (28 экв.) нагревали в течение 2 часов при 90 °C. Растворитель удалили in vacuo и промыли остаток дихлорметаном (2x) с получением желаемого промежуточного соединения 3-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазола (0,28 г, выход 69%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,59 (с, 1 H), 8,47 (д, 1 H), 7,30 (с, 1 H), 6,60 (д, 1 H), 4,92 (т, 2 H), 2,81 (м, 2 H).

Стадия 2: Синтез **Соединения I-511**

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-аминоацетамид (в виде соли HCl, 2 экв.), вместо **Промежуточного соединения 1** использовали 3-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазол (описанный выше), использовали 5 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 90 °C в течение 2 часов. Смесь охладили до 23 °C, разбавили водой и довели pH до ~5 при помощи 3 н. водного раствора хлористоводородной кислоты. Неочищенный продукт собрали фильтрацией, затем очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-511** (12 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,81 (с, 1 H), 8,13 (д, 1 H), 7,34 (с, 1 H), 6,93 (с, 1 H), 4,91 (м, 2 H), 4,21 (с, 2 H), 2,89 (м, 2 H).

Соединение I-513 3-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазол (описанный на стадии 1 синтеза **Соединения I-511** (1 экв.) и концентрированный водный раствор гидроксида аммония (2,8 экв.) в диоксане закрыли в пробирке с винтовой крышкой и нагревали в течение 2 часов при 95 °C. Смесь охладили до 23 °C, разбавили водой, затем отфильтровали. Осадок на фильтре промыли водой (2x) и высушили на воздухе с получением желаемого соединения, **Соединения I-513** (0,14 г, выход 76%) в виде светлого желто-коричневого порошка.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,51 (д, 1 H), 8,21 (д, 1 H), 7,26 (с, 1 H), 6,63 (д, 1 H), 5,26 (с, 2 H), 4,95 (м, 2 H), 2,85 (м, 2 H).

Соединение I-516 и Соединение I-517

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-(аминометил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (2 экв.), вместо **Промежуточного соединения 1** использовали 3-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазол (описанный на стадии 1 синтеза **Соединения I-511** (1 экв.), использовали 6 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 95 °C в течение 3 дней. Смесь охладили до 23 °C и разбавили этилацетатом, затем промыли водой (2x) и насыщенным солевым раствором. Содержимое высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением неочищенного продукта. Остаток очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент гексана в этилацетате, с получением двух продуктов, **Соединения I-516** (27 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества, и **Соединения I-517** (9 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР для **Соединения I-516** (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,56 (с, 1 H), 8,40 (с, 1 H), 8,31 (д, 1 H), 7,21 (с, 1 H), 6,67 (с, 1 H), 5,60 (м, 1 H), 4,95 (м, 2 H), 4,16 (д, 2 H), 2,93 (м, 2 H).

^{1}H-ЯМР для **Соединения I-517** (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д, 8,54 (с, 1 H), 8,15 (д, 1 H), 7,17 (с, 1 H), 6,68 (с, 1 H), 4,94 (м, 2 H), 3,69 (к, 4 H), 2,89 (м, 2 H), 1,31 (т, 6 H).

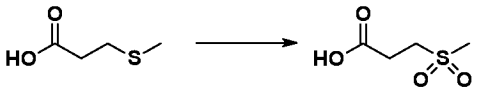
Соединение I-523

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 1-((метиламино)метил)циклопропанкарбоновую кислоту (в виде соли HCl), вместо **Промежуточного соединения 1** использовали 3-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазол (описанный на стадии 1 синтеза **Соединения I-511** (1 экв.), использовали 6,6 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое до 90 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавили водой и осторожно довели до pH 4 при помощи 3 н. водного раствора хлористоводородной кислоты. Смесь отфильтровали, а осадок на фильтре промыли водой (2x) и высушили на воздухе с получением желаемого соединения, **Соединения I-523** (9 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества.

1H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,51 (д, 1 H), 8,16 (д, 1 H), 7,16 (с, 1 H), 6,64 (с, 1 H), 4,92 (м, 2 H), 4,10 (с, 2 H), 3,35 (д, 3 H), 2,87 (м, 2 H), 1,44 (м, 2 H), 1,13 (м, 2 H).

Соединение I-573

Указанное в заголовке соединение синтезировали в 2 стадии:



Стадия 1: Синтез 3-(метилсульфонил)пропановой кислоты

Раствор 3-(метилтио)пропановой кислоты (1 экв.) в ледяной уксусной кислоте охладили на льду и добавили водный раствор пероксида водорода (27%, 6 экв.) с такой скоростью, чтобы поддерживать внутреннюю температуру <50 °C. Охлаждающую баню убрали и продолжали перемешивание в течение 18 часов при 23 °C. Растворители удалили in vacuo с получением белого пастообразного вещества. Пастообразное вещество смешали с дихлорметаном и отфильтровали. Осадок на фильтре промыли дополнительным количеством дихлорметана (3x) и высушили на воздухе с получением желаемой карбоновой кислоты, 3-(метилсульфонил)пропановой кислоты (3,0 г, выход 47%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 10,2 (ш с, 1 H), 3,38 (т, 2 H), 3,00 (с, 3 H), 2,85 (т, 2 H).

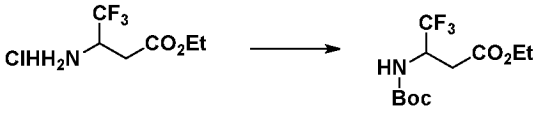
Указанное в заголовке соединение получили по общему способу C, за исключением того, что в качестве кислотного реагента использовали 3-

(метилсульфонил)пропановую кислоту (2 экв.), использовали 6 эквивалентов триэтиламина и 3 эквивалента пропилфосфонового ангидрида (T3P, 50 масс. % в этилацетате) и нагревали раствор до 70 °C в течение 18 часов. Содержимое охладили до 23 °C, разбавили этилацетатом, затем промыли водой (3x) и насыщенным солевым раствором. Содержимое высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacio. После очистки остатка хроматографией на силикагеле с использованием градиента этилацетата в гексанах получили желаемое соединение, **Соединение I-573** (6 мг, выход 8%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,77 (д, 1 H), 8,58 (д, 1 H), 7,92 (д, 1 H), 7,40 (с, 1 H), 7,20 (м, 1 H), 7,03 (м, 1 H), 6,98 (м, 1 H), 6,94 (д, 1 H), 6,83 (м, 1 H), 5,88 (с, 2 H), 3,38 (т, 2 H), 3,07 (т, 2 H), 2,88 (с, 3 H).

Соединение I-588

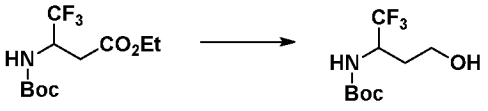
Указанное в заголовке соединение синтезировали в 6 стадий:



Стадия 1: Синтез этил-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4,4,4-трифторбутаноата

Раствор этил-3-амино-4,4,4-трифторбутаноата гидрохлорида (1 экв.) в ТГФ охладили на льду и добавили триэтиламин (2,2 экв.) за 5 минут. В сосуд добавили ди-*трет*-бутилдикаронат (2 экв.) в ТГФ и перемешивали смесь в течение 2 дней при 23 °C. Растворитель удалили in vacuo, а остаток поместили в этилацетат, затем последовательно промыли водой, 10% водным раствором бикарбоната натрия, водой (3x), затем насыщенным солевым раствором. Содержимое высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. После очистки остатка хроматографией на силикагеле с использованием градиента этилацетата в гексанах получили B°C-азищенный амин, этил-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4,4,4-трифторбутаноат (1,9 г, выход 74%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 5,25 (ш д, 1 H), 4,68 (м, 1 H), 4,16 (к, 2 H), 2,74 (дд, 1 H), 2,57 (дд, 1 H), 1,43 (с, 9 H), 1,25 (т, 3 H).

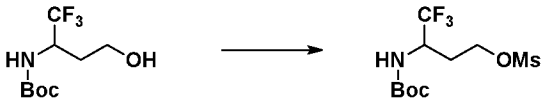


Стадия 2: Синтез *трет*-бутил-(1,1,1-трифтор-4-гидроксибутан-2-ил)карбамата

Раствор этил-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4,4,4-трифторбутаноата (1 экв.) в ТГФ охладили на льду и добавили алюмогидрид лития (2 М в ТГФ, 2,5 экв.) за 5 минут. Раствор перемешивали в течение 3 часов при 23 °C, затем снова охладили на льду и

последовательно обработали водой, 15% водным раствором NaOH и водой. Перемешивание продолжали в течение 15 минут при 23 °C, затем смесь отфильтровали через целит и промыли осадок на фильтре этилацетатом (4x). Объединенные органические фильтраты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением желаемого промежуточного пирта, *трет*-бутил-(1,1,1-трифтор-4-гидроксибутан-2-ил)карбамата (0,26 г, выход 98%) в виде белого твердого вещества.

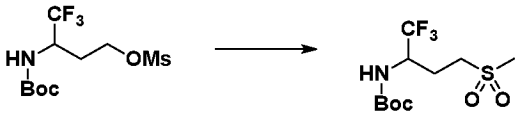
^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 4,79 (ш д, 1 H), 4,44 (м, 1 H), 3,76 (м, 1 H), 3,68 (м, 1 H), 2,63 (ш с, 1 H), 2,08 (м, 1 H), 1,55 (м, 1 H), 1,45 (с, 9 H).



Стадия 3: Синтез 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4,4,4-трифторбутилметансульфоната

Раствор *трет*-бутил-(1,1,1-трифтор-4-гидроксибутан-2-ил)карбамата (1 экв.) и триэтиламина (2,5 экв.) в дихлорметане перемешивали при 23 °C и добавили в сосуд метансульфонилхлорид (1,7 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 23 °C, затем разбавили этилацетатом и промыли водой (4x) и насыщенным солевым раствором. Содержимое высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением желаемого промежуточного мезил-защищенного спирта, 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4,4,4-трифторбутилметансульфоната (0,29 г, выход 89%) в виде бесцветного твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 4,67 (ш д, 1 H), 4,45 (м, 1 H), 4,31 (м, 2 H), 3,05 (с, 3 H), 2,28 (м, 1 H), 1,84 (м, 1 H), 1,45 (с, 9 H).

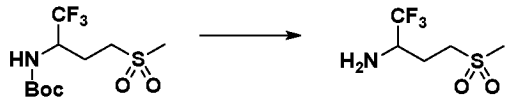


Стадия 4: Синтез *трет*-бутил-(1,1,1-трифтор-4-(метилсульфонил)бутан-2-ил)карбамата

Раствор 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4,4,4-трифторбутилметансульфоната (1 экв.) в ТГФ при 23 °C обработали метанэтиолатом натрия (10 экв.) и нагревали полученный раствор в течение 6 часов при 60 °C. Затем реакционную смесь охладили на льду и частями добавили м-хлорпероксибензойную кислоту (70% масс./масс., 12,5 экв.). Реакционную смесь анализировали при помощи ЖХ/МС для подтверждения полноты превращения в сульфон. Смесь разбавили этилацетатом и последовательно промыли 7:1 смесью 10% водного раствора бикарбоната/3 н. водного раствора гидроксида натрия (2x), 10% водным раствором бикарбоната натрия (2x), водой (4x), затем насыщенным солевым

раствором. Содержимое высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением остатка. Неочищенный продукт очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент этилацетата в гексанах, с получением желаемого промежуточного сульфона, *трет*-бутил-(1,1,1-трифтор-4-(метилсульфонил)бутан-2-ил)карбамата (0,18 г, выход 72%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 4,75 (ш д, 1 H), 4,36 (м, 1 H), 3,16 (м, 2 H), 2,99 (с, 3 H), 2,37 (м, 1 H), 2,07 (м, 1 H), 1,49 (с, 9 H).



Стадия 5: Синтез 1,1,1-трифтор-4-(метилсульфонил)бутан-2-амина

Трет-бутил-(1,1,1-трифтор-4-(метилсульфонил)бутан-2-ил)карбамат (1 экв.) растворили в дихлорметане при 23 °C, затем обработали трифторуксусной кислотой (25 экв.) и перемешивали в течение 3 часов при 23 °C. Реакционную смесь разбавили дихлорметаном и 10% водным раствором бикарбоната натрия, фазы хорошо перемешали и разделили. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3x), а объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением желаемого промежуточного амина со снятой защитой, 1,1,1-трифтор-4-(метилсульфонил)бутан-2-амина (18 мг, выход 54%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 3,25 (м, 2 H), 3,15 (м, 1 H), 2,89 (с, 3 H), 2,23 (м, 1 H), 1,80 (м, 1 H), 1,36 (ш с, 2 H).

Стадия 6: Синтез **Соединения I-588**

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 1,1,1-трифтор-4-(метилсульфонил)бутан-2-амин (6 экв.), использовали 6 эквивалентов триэтиламина и нагревали содержимое в микроволновом реакторе до 215 °C в течение 2 часов в виде раствора в NMP. Непосредственно очистили полученную смесь хроматографией на силикагеле, используя градиент этилацетата в гексанах, с получением продукта с примесями. После дополнительной очистки обращенно-фазовой ВЭЖХ получили желаемое соединение, **Соединение I-588** (17 мг, выход 16%).

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,40 (д, 1 H), 8,23 (д, 1 H), 7,29 (с, 1 H), 7,13 (м, 1 H), 6,97 (м, 1 H), 6,91 (м, 1 H), 6,81 (м, 1 H), 6,56 (д, 1 H), 5,93 (д, 1 H), 5,88 (д, 1 H), 5,35(м, 1 H), 5,18, (ш с, 1 H), 3,19 (м, 1 H), 3,11 (м, 1 H), 2,86 (с, 3 H), 2,53 (м, 1 H), 2,21 (м, 1 H).

Соединение I-626

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу B, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 1,1,1-трифтор-4-(метилсульфонил)бутан-2-амин (1,3 экв.), вместо **Промежуточного соединения 1** использовали 3-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазол (описанный на стадии 1 синтеза **Соединения I-511** (1 экв.), использовали 1,3 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое в микроволновом реакторе до 215 °C в течение 2,5 часов в виде раствора в NMP. Непосредственно очистили полученную смесь хроматографией на силикагеле, используя градиент этилацетата в гексанах, с получением продукта с примесями. После дополнительной очистки обращенно-фазовой ВЭЖХ получили желаемое соединение, **Соединение I-626** (1 мг, выход 1%).

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,53 (д, 1 H), 8,32 (д, 1 H), 7,30 (с, 1 H), 6,71 (д, 1 H), 5,44 (м, 1 H), 5,27 (ш д, 1 H), 4,94 (м, 2 H), 3,21 (м, 2 H), 2,95 (с, 3 H), 2,87 (м, 2 H), 2,61 (м, 1 H), 2,28 (м, 1 H).

Соединение I-617

Указанное в заголовке соединение получили в 3 стадии:

Стадия 1: Синтез диэтил-2-(2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-

5-нитропиримидин-4-ил)-2-метилмалоната.

Смесь 3-(3-(4-хлор-5-нитропиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-

-5-ил)изоксазола (описанного на стадии 1 способа синтеза **Соединения I-483**, 1,2 экв.), диэтил-2-метилмалоната (1 экв.) и *трет*-бутоксида калия (0,9 экв.) в ТГФ перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Раствор разбавили насыщенным водным раствором хлорида аммония и этилацетатом. Фазы разделили и дважды экстрагировали водную фазу этилацетатом. Объединенную органическую фазу промыли насыщенным солевым раствором, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле (градиент 10-50% этилацетата в гексане) с получением желаемого промежуточного соединения диэтил-2-(2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-5-нитропиримидин-4-ил)-2-метилмалоната (94,5 мг, выход 40%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,56 (с, 1 H), 9,14 (д, 1 H), 7,69 (с, 1 H), 7,36 (с, 1 H), 7,30 (д, 1 H), 7,19-7,25 (м, 1 H), 7,12 (т, 1 H), 6,97-7,03 (м, 1 H), 5,95-5,97 (м, 2 H), 4,12-4,19 (м, 4 H), 1,94 (с, 3 H), 1,11 (т, 6 H).

Стадия 2: Синтез диэтил-2-(5-амино-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилмалоната.

Смесь диэтил-2-(2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-5-нитропиримидин-4-ил)-2-метилмалоната (1 экв.) и 20% палладия на углероде (0,5 экв.) в этаноле и этилацетате (1:1) перемешивали в атмосфере водорода при 23 °C в течение 18 часов. Затем реакционную смесь отфильтровали через целит и промыли остаток этилацетатом. Фильтрат концентрировали in vacuo, а остаток использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки и характеристики.

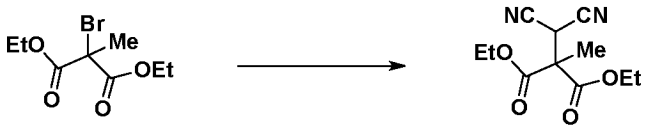
Стадия 3: Синтез **Соединения I-617**

Раствор диэтил-2-(5-амино-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-пиримидин-4-ил)-2-метилмалоната в этаноле и ТГФ (2:1) нагревали при 85 °C в течение 16 часов. Полученный раствор концентрировали in vacuo, а остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 20-60% ацетонитрила в воде с 1% ТФК) с получением желаемого соединения, **Соединения I-617** (12 мг, выход 20%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,26 (с, 1 H), 9,07 (д, 1 H), 8,44 (с, 1 H), 7,57 (с, 1 H), 7,30 (д, 2 H), 7,17 - 7,25 (м, 1 H), 7,06 - 7,13 (м, 1 H), 6,80 - 6,88 (м, 1 H), 5,88 - 5,99 (м, 2 H), 4,01 - 4,20 (м, 2 H), 1,60 (с, 3 H), 1,05 (с, 3 H).

Соединение I-618

Указанное в заголовке соединение получили в 2 стадии:



Стадия 1: Синтез диэтил-2-(дицианометил)-2-метилмалоната

Смесь диэтил-2-бром-2-метилмалоната (1 экв.), малононитрила (1 экв.) и *трет*-бутоксида калия (1 экв.) в ТГФ кипятили с обратным холодильником в течение 15 часов. Смесь разбавили этилацетатом и насыщенным водным раствором хлорида аммония и разделили фазы. Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промыли насыщенным солевым раствором, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением маслянистого вещества. Маслянистое вещество очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 10-15% этилацетата в гексане, с получением желаемого промежуточного соединения, диэтил-2-(дицианометил)-2-метилмалоната (5,76 г, выход 32%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 4,53 (с, 1 H), 4,27 - 4,39 (м, 4 H), 1,81 (с, 3 H), 1,33 (т, 6 H).

Стадия 2: Синтез **Соединения I-618**

Смесь 5-(изоксазол-3-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-3-карбоксимидамида (полученного на стадии 3 способа синтеза **Соединения I-507** (1 экв.), диэтил-2-(дицианоометил)-2-метилмалоната (1,15 экв.) и бикарбоната калия (2 экв.) в *t*-BuOH кипятили с обратным холодильником в течение 5 часов. Затем полученный раствор концентрировали in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-5% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-618** (88,5 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,31 (с, 1 H), 9,14 (д, 1 H), 7,34 (с, 1 H), 7,24 (д, 1 H), 6,57 - 6,71 (м, 2 H), 4,85 (т, 2 H), 4,11 (т, 2 H), 2,85 - 2,98 (м, 2 H), 1,61 (с, 3 H), 1,12 (т, 3 H).

Соединение I-619

Аммиак (7,0 М в MeOH, 200 экв.) добавили к **Соединению I-618** (1 экв.). Реакционную смесь при 50 °C в течение 16 часов. Затем полученный раствор концентрировали in vacuo, а остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 20-40% ацетонитрила в воде с 1% ТФК) с получением желаемого соединения, **Соединения I-619** (4,7 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 11,30 (с, 1 H), 9,14 (д, 1 H), 7,42 - 7,50 (м, 1 H), 7,36 (с, 1 H), 7,25 (д, 1 H), 7,17 - 7,22 (м, 1 H), 6,67 - 6,92 (м, 2 H), 4,83 - 4,89 (м, 2 H), 2,86 - 2,99 (м, 2 H), 1,56 (с, 3 H).

Соединение I-620

Указанное в заголовке соединение получили в 3 стадии:

Стадия 1: Синтез (E)-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-5-(фенилдиазенил)пиримидин-4,6-диамина.

Смесь 1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксимидамида (полученного на стадии 3 способа синтеза **Соединения I-507** (1 экв.), (*E*)-2-(фенилдиазенил)малононитрила (1,2 экв.) и бикарбоната калия (2 экв.) в *t*-BuOH кипятили с обратным холодильником в течение 18 часов. После охлаждения реакционную смесь концентрировали in vacuo и использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Стадия 2: Синтез 2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-пиримидин-4,5,6-триамина.

Смесь (*E*)-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-5-(фенилдиазенил)пиримидин-4,6-диамина (1 экв.) и 20% палладия на углероде (0,5 экв.) в ДМФА перемешивали в атмосфере водорода 23 °C в течение 18 часов. Затем реакционную

смесь отфильтровали через целит и промыли остаток ДМФА, затем небольшим количеством метанола. Фильтрат концентрировали in vacuo, а остаток суспендировали в этилацетате с каплей метанола и энергично перемешали. Осадок отфильтровали, промыли этилацетатом и высушили под вакуумом с получением желаемого промежуточного триаминопиримидина, 2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-пиримидин-4,5,6-триамина (278 мг, выход 46% за 2 стадии) в виде темно-желтого твердого вещества.

Стадия 3: Синтез **Соединения I-620**

Раствор 2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4,5,6-триамина (1 экв.) в пиридине при 0 °C обработали метилхлорформиатом (1 экв.). Реакционную смесь медленно нагрели до 23 °C и перемешивали в течение 18 часов. Летучие вещества удалили in vacuo, а остаток растворили в этилацетате и промыли водой. Содержимое высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали с получением темно-желтого твердого вещества. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 20-40% ацетонитрила в воде с 1% ТФК) с получением желаемого соединения, **Соединения I-620** (15 мг, выход 26%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,82 (д, 1 H), 7,51 (с, 1 H), 7,27 - 7,35 (м, 1 H), 7,04 - 7,15 (м, 2 H), 6,92 - 6,99 (м, 1 H), 6,89 (д, 1 H), 6,00 (с, 2 H), 3,78 (ш с, 3 H), 3,34 - 3,35 (м, 1 H).

Соединение I-621

Раствор **Соединения I-620** (1 экв.) и LiHMDS (1 М в толуоле, 6 экв.) в ТГФ при 0 °C перемешивали в течение 20 минут. В реакционный сосуд добавили йодметан (12 экв.) и нагрели смесь до 23 °C, и перемешивали в течение 1 часа. Смесь разбавили дихлорметаном и насыщенным водным раствором хлорида аммония и разделили фазы. Водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над безводным сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 20-40% ацетонитрила в воде с 1% ТФК) с получением желаемого соединения, **Соединения I-621** (1,6 мг, выход 17%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,83 (д, 1 H), 7,53 (с, 1 H), 7,27 - 7,35 (м, 1 H), 7,05 - 7,15 (м, 2 H), 6,96 (т, 1 H), 6,90 (д, 1 H), 6,00 (с, 2 H), 3,66 - 3,86 (м, 3 H), 3,13 (д, 3 H).

Соединение I-623

Указанное в заголовке соединение получили в 2 стадии:

Стадия 1: Синтез 4-амино-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбогидразида.

Смесь **Соединения I-420** (1 экв.), безводного гидразина (325 экв.) и воды (11,2 экв.) в метаноле нагревали при 50 °C в течение 2 часов. Полученный раствор концентрировали in vacuo. Избыток гидразина удалили азеотропной перегонкой, обработав метанолом и дихлорметаном, с получением желаемого промежуточного ацилгидразина, 4-амино-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбогидразина в виде желтого твердого вещества. Полученный материал использовали в этом виде на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: Синтез **Соединения I-623**

Смесь 4-амино-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбогидразида (1 экв.) и *N*-ацетилимидазола (4 экв.) в ТГФ перемешивали при 23 °C в течение 16 часов. Полученный раствор концентрировали in vacuo, а остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 20-80% ацетонитрила в воде с 1% ТФК) с получением желаемого соединения, **Соединения I-623** (71 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,80 (д, 1 H), 7,52 (с, 1 H), 7,25 - 7,32 (м, 1 H), 7,06 - 7,14 (м, 1 H), 7,01 - 7,06 (м, 1 H), 6,87 - 6,92 (м, 2 H), 5,98 (с, 2 H), 2,66 (с, 1 H), 2,00 (с, 3 H), 1,82 (с, 3 H).

Соединение I-478

К перемешанному раствору **Соединения I-461 (**1 экв.) в ДМФА и этаноле (3:2) добавили 10% палладий на углероде (10 экв.) и поместили реакционный сосуд в атмосферу водорода, поступающего из баллона через иглу. Содержимое перемешивали в течение 18 часов при 23 °C и отфильтровали смесь, и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-461** (5 мг, выход 19%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,69 (с, 1 H), 9,11 (д, 1 H), 8,78 (д, 1 H), 8,00 (д, 1 H), 7,72 (с, 1 H), 7,31 - 7,38 (м, 1 H), 7,29 (д, 1 H), 7,21 - 7,26 (м, 1 H), 7,12 (т, 1 H), 6,86 - 6,94 (м, 2 H), 5,95 (с, 2 H), 1,22 - 1,28 (м, 2 H), 1,09 - 1,14 (м, 2 H).

Соединение I-479

К перемешанному раствору **Промежуточного соединения 2** (1 экв.) и 2-метоксиэтансульфонилхлорида (1 экв.) в дихлорметане добавили DBU (1 экв.). Реакционную смесь нагревали до 60 °C в течение 24 часов, затем охладили до 23 °C. Содержимое разбавили в воде и экстрагировали дихлорметаном (3x). Объединенные органические слои промыли 1 н. раствором HCl, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очистили обращенно-

фазовой ВЭЖХ с получением желаемого соединения, **Соединения I-479** (8 мг, выход 6%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,82 (д, 1 H), 8,50 (д, 1 H), 7,60 (с, 1 H), 7,27 - 7,35(м, 1 H), 7,05 - 7,15 (м, 3 H), 6,94 - 6,98 (м, 2 H), 6,02 (с, 2 H), 3,86 (с, 4 H), 3,27 (с, 3 H).

Соединение I-595

Раствор 2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-5-амина (это соединение описано в предыдущей заявке на патент WO2012003405 A1) в дихлорметане/пиридине (2:1) обработали 3,3,3-трифторпропан-1-сульфонилхлоридом (1,8 экв.). Спустя 3 часа добавили 1 н. раствор NaOH и перемешивали реакционную смесь в течение 1,5 часов. Затем добавили воду и подкислили полученную смесь до pH 3 при помощи 1 н. раствора HCl и экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-595** (6,8 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,77 (д, 1 H), 8,74 (с, 2 H), 7,52 (с, 1 H), 7,27 (прил. к, 1 H), 7,09 (м, 1 H), 7,04 (прил. т, 1 H), 6,90 (д, 1 H), 6,87 (м, 1 H), 5,97 (с, 2 H), 3,49 (м, 2 H), 2,77 (м, 2 H).

Соединение I-530 и Соединение I-531

Соединение I-405 разделили хиральной СЖХ на полупрепаративной колонке Chiralcel AD-H 50 мм x 250 мм, используя 15:85 этанол+0,5% диэтиламин:CO_2. Собрали два пика и концентрировали in vacuo с получением **Соединения I-530** (первый пик элюировали аналитической ВЭЖХ, Chiralcel AD-H 4,6 мм x 250 мм, 15:85 этанол+0,5% диэтиламина:гексан) в виде светло-оранжевого твердого вещества. Собрали второй элюированный пик и концентрировали in vacuo с получением **Соединения I-531** (второй пик элюировали аналитической ВЭЖХ, Chiralcel AD-H 4,6 мм x 250 мм, 15:85 этанол+0,5% диэтиламина:гексан) в виде светло-оранжевого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР для **Соединения I-530** (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,11 (д, 1 H), 8,32 (д, 1 H), 7,93 (т, 1 H), 7,90 (с, 1 H), 7,78 (ш с, 1 H), 7,69 (ш с, 1 H), 7,51 (с, 1 H), 7,35-7,31 (м, 1 H), 7,22-7,19 (м, 2 H), 7,10 (т, 1 H), 7,00-6,97 (м, 1 H), 5,90 (с, 2 H), 4,02-3,94 (м, 2 H).

^{1}H-ЯМР для **Соединения I-531** (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 9,11 (д, 1 H), 8,33 (д, 1 H), 7,93 (т, 1 H), 7,90 (с, 1 H), 7,78 (ш с, 1 H), 7,69 (ш с, 1 H), 7,52 (с, 1 H), 7,35-7,31 (м, 1 H), 7,22-7,19 (м, 2 H), 7,10 (т, 1 H), 7,00-6,97 (м, 1 H), 5,90 (с, 2 H), 4,02-3,94 (м, 2 H).

Соединение I-630

Указанное в заголовке соединение синтезировали в 2 стадии:

Стадия 1: Синтез метил-(2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-5-ил)карбамата

К раствору 2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-5-амина (это соединение описано в публикации заявки на патент WO2012003405 A1) (1 экв.) в безводном пиридине при 0 °C добавили метилхлорформиат (1,2 экв.). После перемешивания в течение 10 минут реакционную смесь нагрели до температуры окружающей среды и тщательно контролировали по ЖХ-МС. Добавили дополнительную порцию метилхлорформиата (3,2 экв.) при 0 °C. После перемешивании при температуре окружающей среды в течение 20 часов неочищенную смесь разбавили водой. Полученное желто-коричневое твердое вещество собрали фильтрацией и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: Синтез **Соединения I-630**

Суспензию метил-(2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-5-ил)карбамата (1 экв.) в ДМФА при 0 °C обработали гидридом натрия (60% масс./масс. в минеральном масле, 1,1 экв.) и нагрели до температуры окружающей среды. Спустя 30 минут реакционную смесь охладили до 0 °C и добавили йодметан (1,1 экв.). Спустя 25 минут неочищенную реакционную смесь вылили в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель in vacuo. Неочищенный материал очистили хроматографией на силикагеле, используя градиент 20% ацетонитрила/метанола (7:1) в дихлорметане, с получением желаемого соединения, **Соединения I-630** (12 мг, выход 21% за две стадии) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,88 (с, 2 H), 8,77 (д, 1 H), 7,55 (с, 1 H), 7,28 (прил. к, 1 H), 7,09 (прил. т, 1 H), 7,04 (прил. т, 1 H), 6,91 (д, 1 H), 6,88 (прил. т, 1 H), 5,99 (с, 2 H), 3,79 (с, 3 H), 3,40 (с, 3 H).

Пример 2A: Измерение биологической активности при помощи анализа sGC-HEK-cGMP (анализ с инкубацией SNP)

Для оценки активности исследуемых соединений использовали эмбриональные клетки почек человека (HEK293), эндогенно экспрессирующие растворимую гуанилатциклазу (sGC). Соединения, стимулирующие рецептор sGC, должны вызывать увеличение внутриклеточной концентрации cGMP. Клетки HEK 293 высевали в модифицированную по Дульбекко среду Игла с добавлением фетальной бычьей сыворотки (конечная концентрация 10%) и L-глутамина (конечная концентрация 2 мМ) в объеме 200 мкл при плотности $1x10^5$ клеток/лунку в 96-луночные плоскодонные планшеты с поли-D-лизиновым покрытием и выращивали в течение ночи при 37 °C. Среду аспирировали и

промывали клетки 1x буферным солевым раствором Хенкса (200 мкл). Затем клетки инкубировали в течение 15 минут при 37 °C с 200 мкл 0,5 мМ раствора 3-изобутил-1-метилксантина (IBMX). Затем добавляли растворы исследуемых соединений и нитропруссида натрия (x мкМ концентрация раствора исследуемого соединения и 10 мкМ концентрация раствора SNP; где x представляют собой одну из следующих концентраций: 30 мкМ, 10 мкМ, 3 мкМ, 1 мкМ, 0,3 мкМ, 0,1 мкМ, 0,03 мкМ, 0,01 мкМ, 0,003 мкМ, 0,001 мкМ, 0,0003 мкМ или 0,0001 мкМ) к аналитической смеси (2 мкл каждого) и инкубировали полученную смесь при 37 °C в течение 10 минут. После 10-минутной инкубации аналитическую смесь аспирировали и добавляли к клеткам 0,1 М HCl (200 мкл). Планшет инкубировали при 4 °C в течение 30 минут в 0,1 М HCl для остановки реакции и лизиса клеток. Затем планшеты центрифугировали при 1200g в течение 5 минут при комнатной температуре. Надосадочные жидкости собрали и перенесли в новый 96-луночный плоскодонный планшет для анализа с помощью ВЭЖХ-МС. Контрольные образцы с носителем получали с помощью растворов ДМСО (1%). В качестве положительного контроля использовали известный стимулятор sGC, BAY 41-2272. Образцы разбавили равным объемом 1 М ацетата аммония (pH 7) для нейтрализации образцов для более качественной хроматографии. 2x стандартные растворы cGMP получили в 0,1 М HCl, а затем разбавили равным объемом 1 М ацетата аммония со следующими конечными концентрациями в нМ: 1024, 512, 256, 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1. Концентрации cGMP в экспериментальных планшетах определяли для каждого образца с использованием условий ЖХ/МС, представленных ниже в Таблице 2, и рассчитывали стандартную кривую cGMP. Значения EC_{50} рассчитывали по кривым концентрации-ответа, построенным при помощи программного обеспечения GraphPad Prism. Данные нормализовали к верхнему контрольному значению, используя следующее уравнение: 100*(образец - нижний контроль)/(верхний контроль - нижний контроль), где нижний контроль представляет собой среднее для 6 образцов, обработанных 1% ДМСО, а верхний контроль представляет собой среднее для 8-12 образцов, обработанных 10 мкМ BAY 41-2272. Данные подгоняли, используя нелинейную регрессию, сигмоидальный дозозависимый эффект, трехпараметрическую подгонку. Образцы, как правило, испытывали при n = 1, но для образцов, которые были испытаны при n = 2 (или более) результаты, представленные в настоящем документе, соответствуют арифметическому среднему различных результатов, полученных для каждого конкретного соединения. Если кривая не выравнивалась, то ее ограничивали до 100%. Соединения, не вызвавшие минимального ответа 30% описывали как НД и не определяли значения EC50. Биологическая активность некоторых соединений

Формулы I и Формулы I', определенная при помощи анализа sGC-HEK с инкубацией SNP, представлена в Таблице 3.

Таблица 2. (Экспериментальные условия ВЭЖХ ЖХ/МС)

МС:	Thermo Quantum или Waters ЖХ/МС					
Режим ионизации:	ИЭР$^+$					
Тип сканирования:	MRM					
Соединение:	**Переход**	**Время измерения в точке (мс)**	**Энергия столкновений (В)**	**Трубка объектива**	**Время удерживания (мин.)**	
cGMP	346 > 152	100	28	139	1,0	
ВЭЖХ:	Agilent Technologies серии 1200 с CTC Analytics HTS PAL					
Колонка:	Thermo Hypersil Gold 2,1 x 50 мм, размер частиц 5 микрон					
Скорость потока:	400 мкл/мин					
Температура колонки:	Комнатная температура					
Температура автоматического пробоотборника:	6 °C					
Объем вводимой пробы:	20 мкл					
Подвижные фазы:	A = 98:2, вода:ацетонитрил + 0,1% муравьиной кислоты B = 2:98, вода:ацетонитрил + 0,1% муравьиной кислоты					
Градиент:	**Время (мин.)**	**% A**	**% B**			
	0	100	0			
	0,3	30	70			
	2,00	30	70			
	2,01	100	0			
	4	100	0			

Таблица 3. Активность в цельной клетке в анализе HEK с обнаружением ЖХ/МС

№ Соединения	Emax в анализе HEK – без ограничения (%)$^+$	EC50 в анализе HEK – без ограничения (мкМ)$^\#$	EC50 в анализе HEK – с ограничением (мкМ)$^\#$
I-1	**E**	**C**	

№ Соединения	Emax в анализе HEK – без ограничения (%)[+]	EC50 в анализе HEK – без ограничения (мкМ)[#]	EC50 в анализе HEK – с ограничением (мкМ)[#]
I-2	**E**	**B**	
I-3	**E**	**B**	
I-4	**E**	**C**	
I-6	**D**	**C**	
I-7	**D**	**D**	
I-8	**E**	**B**	
I-9	**F**	**B**	
I-10	**F**	**B**	
I-11			**C**
I-12	**G**	**D**	
I-13	**E**	**B**	
I-14			**F**
I-16	**G**	**A**	
I-17	**E**	**B**	
I-18	**E**	**B**	
I-19			**D**
I-20	**E**	**B**	
I-21	**D**	**B**	
I-22	**E**	**B**	
I-24	**D**	**B**	
I-25	**D**	**C**	
I-26	**E**	**B**	
I-27	**E**	**C**	
I-28	**E**	**D**	
I-30	**F**	**B**	
I-31	**E**	**C**	
I-32	**E**	**B**	
I-33	**E**	**B**	
I-34	**D**	**C**	
I-35	**D**	**C**	
I-36	**D**	**D**	
I-37	**E**	**D**	
I-38	**E**	**E**	
I-39	**E**	**E**	
I-40	**E**	**D**	
I-41	**E**	**D**	**F**
I-42	**F**	**B**	

№ Соединения	Emax в анализе HEK – без ограничения (%)[+]	EC50 в анализе HEK – без ограничения (мкМ)[#]	EC50 в анализе HEK – с ограничением (мкМ)[#]
I-43	**E**	**A**	
I-45	**D**	**D**	
I-46	**E**	**D**	
I-47	**D**	**B**	
I-48	**E**	**D**	
I-51			**D**
I-52	**E**	**D**	
I-53			**D**
I-54			**B**
I-55			**D**
I-56	**F**	**B**	
I-57	**F**	**B**	
I-58	**E**	**B**	
I-59			**F**
I-60	**G**	**C**	
I-61	**F**	**C**	
I-62	**E**	**B**	
I-63	**E**	**B**	
I-64	**F**	**A**	
I-65	**E**	**C**	
I-66	**E**	**B**	
I-67	**F**	**E**	**F**
I-68	**E**	**E**	
I-69	**F**	**C**	**B**
I-70	**F**	**B**	
I-71	**E**	**B**	
I-72	**E**	**B**	
I-73	**D**	**E**	
I-74	**D**	**D**	
I-75	**E**	**B**	
I-76	**E**	**C**	
I-77	**E**	**A**	
I-78	**D**	**B**	
I-79	**D**	**B**	
I-80	**F**	**C**	
I-81			**F**
I-82	**E**	**B**	

№ Соединения	Emax в анализе HEK – без ограничения (%)[+]	EC50 в анализе HEK – без ограничения (мкМ)[#]	EC50 в анализе HEK – с ограничением (мкМ)[#]
I-83			**F**
I-84	**E**	**C**	
I-85			**F**
I-86	**F**	**B**	
I-87	**E**	**B**	
I-88	**E**	**D**	
I-89	**E**	**A**	
I-90	**D**	**E**	
I-91	**D**	**E**	
I-92	**E**	**D**	
I-94	**E**	**D**	
I-95			**E**
I-96			**F**
I-97	**E**	**A**	
I-98	**D**	**D**	
I-99	**E**	**D**	
I-101			**E**
I-102	**E**	**D**	
I-103	**F**	**A**	
I-104	**C**	**D**	
I-105	**D**	**B**	
I-108			**E**
I-109	**E**	**B**	
I-110	**C**	**F**	
I-111			**F**
I-112	**C**	**D**	
I-113	**E**	**C**	
I-114	**D**	**D**	
I-115	**D**	**A**	
I-116	**E**	**B**	
I-117	**D**	**D**	
I-118	**F**	**D**	
I-119	**D**	**B**	
I-120	**E**	**B**	
I-121	**E**	**B**	
I-123	**E**	**B**	
I-124	**E**	**A**	

№ Соединения	Emax в анализе HEK – без ограничения (%)[+]	EC50 в анализе HEK – без ограничения (мкМ)[#]	EC50 в анализе HEK – с ограничением (мкМ)[#]
I-125	**D**	**A**	
I-126			**C**
I-127			**F**
I-129			**B**
I-133			**F**
I-135			**F**
I-137	**F**	**B**	
I-138			**D**
I-139	**F**	**B**	
I-140	**F**	**D**	
I-141	**E**	**B**	
I-142	**F**	**A**	
I-143	**F**	**B**	
I-144	**F**	**C**	
I-145	**F**	**D**	
I-146	**F**	**B**	
I-148	**F**	**B**	
I-149			**F**
I-150	**D**	**B**	
I-151	**E**	**C**	
I-152	**F**	**A**	
I-153	**E**	**B**	
I-154	**E**	**B**	
I-155	**E**	**B**	
I-156	**F**	**B**	
I-157	**E**	**B**	
I-158	**E**	**A**	
I-159			**F**
I-160	**F**	**B**	
I-161	**F**	**A**	
I-162	**F**	**A**	
I-163			**F**
I-452	**F**	**B**	
I-165			**F**
I-166	**D**	**B**	
I-167	**F**	**A**	
I-168	**E**	**B**	

№ Соединения	Emax в анализе HEK – без ограничения (%)[+]	EC50 в анализе HEK – без ограничения (мкМ)[#]	EC50 в анализе HEK – с ограничением (мкМ)[#]
I-169	**E**	**B**	
I-170	**E**	**B**	
I-171	**E**	**A**	
I-172			**F**
I-173	**E**	**B**	
I-174	**E**	**C**	
I-175	**G**	**A**	
I-176	**D**	**D**	
I-177	**E**	**B**	
I-178	**D**	**E**	
I-179	**F**	**B**	
I-180	**F**	**D**	
I-181	**G**	**C**	
I-182	**F**	**A**	
I-183	**E**	**B**	
I-184	**F**	**C**	
I-185	**G**	**D**	
I-186	**F**	**A**	
I-188			**D**
I-189	**E**	**B**	
I-190	**E**	**D**	
I-191			**F**
I-192	**H**	**A**	
I-193	**E**	**D**	
I-194	**F**	**B**	
I-195	**E**	**A**	
I-196	**F**	**B**	
I-197	**F**	**D**	
I-198	**D**	**A**	
I-199	**E**	**E**	
I-200	**F**	**E**	**D**
I-201	**G**	**B**	
I-202	**F**	**B**	
I-203	**D**	**B**	
I-204			**F**
I-205	**E**	**C**	
I-206			**F**

№ Соединения	Emax в анализе HEK – без ограничения (%)[+]	EC50 в анализе HEK – без ограничения (мкМ)[#]	EC50 в анализе HEK – с ограничением (мкМ)[#]
I-207	**G**	**C**	
I-208	**F**	**A**	
I-209	**F**	**C**	
I-210	**G**	**A**	
I-211	**H**	**D**	
I-212	**H**	**C**	
I-213	**H**	**C**	
I-214	**H**	**B**	
I-215	**D**	**D**	
I-216	**D**	**B**	
I-217	**E**	**B**	
I-218	**D**	**D**	
I-219	**C**	**F**	
I-221	**A**	**F**	
I-223	**D**	**D**	
I-224	**E**	**D**	
I-225	**F**	**A**	
I-226	**E**	**A**	
I-227	**C**	**B**	
I-228	**A**	**F**	
I-229	**C**	**F**	
I-230	**D**	**F**	
I-231	**D**	**F**	
I-232	**F**	**D**	
I-233	**E**	**B**	
I-234	**F**	**B**	
I-235	**G**	**A**	
I-236	**G**	**B**	
I-237	**E**	**B**	
I-238	**E**	**B**	
I-239	**E**	**A**	
I-240	**E**	**C**	
I-241	**F**	**B**	
I-242	**G**	**B**	
I-243	**F**	**A**	
I-244	**F**	**C**	
I-245			**B**

№ Соединения	Emax в анализе HEK – без ограничения (%)[+]	EC50 в анализе HEK – без ограничения (мкМ)[#]	EC50 в анализе HEK – с ограничением (мкМ)[#]
I-246	**D**	**D**	
I-187	**F**	**A**	
I-274	**G**	**A**	
I-273	**E**	**C**	
I-275	**F**	**A**	
I-286	**F**	**A**	
I-247	**F**	**A**	
I-248	**F**	**A**	
I-287	**F**	**B**	
I-288	**F**	**B**	
I-299	**D**	**D**	
I-300	**E**	**C**	
I-301	**E**	**D**	
I-276	**D**	**B**	
I-249	**E**	**D**	
I-250	**F**	**A**	
I-298	**E**	**B**	
I-289	**E**	**B**	
I-290	**E**	**B**	
I-272	**E**	**B**	
I-251	**E**	**B**	
I-277	**E**	**B**	
I-252	**E**	**A**	
I-253	**E**	**A**	
I-278	**F**	**B**	
I-254	**F**	**A**	
I-255	**F**	**A**	
I-279	**F**	**B**	
I-256	**F**	**B**	
I-257			**F**
I-280	**G**	**B**	
I-292	**F**	**A**	
I-285	**G**	**A**	
I-258	**G**	**D**	
I-259	**G**	**B**	
I-305	**A**	**F**	
I-306	**F**	**A**	

№ Соединения	Emax в анализе HEK – без ограничения (%)[+]	EC50 в анализе HEK – без ограничения (мкМ)[#]	EC50 в анализе HEK – с ограничением (мкМ)[#]
I-307	**G**	**D**	
I-361	**A**	**B**	
I-364	**F**	**A**	
I-365	**F**	**D**	
I-366	**D**	**A**	
I-367	**E**	**A**	
I-368	**C**	**B**	
I-369	**E**	**A**	
I-371	**B**	**F**	
I-372	**E**	**B**	
I-374	**G**	**B**	
I-375	**G**	**B**	
I-376	**G**	**E**	
I-453	**A**	**D**	
I-454	**C**	**F**	
I-455	**F**	**A**	

Кодовое обозначение [+] относится к значениям ферментной активности sGC, выраженным как % E_{max} в присутствии 10 мкМ SNP (где E_{max} = 100% представляет собой активность в анализе HEK, полученную с положительным контролем BAY 41-2272 при 10 мкМ в присутствии 100 мкМ SNP), и представляют собой:

A = от 0 до <10%

B = от 10 до <20%

C = от 20 до <40%

D = от 40 до <60

E = от 60 до <80%

F = от 80 до <100%

G = от 100 до <120%

H = 120% или выше

-- = не определяли

Такие же кодовые обозначения [+] относятся к Emax без ограничений, при этом указанное значение определяли как максимальное значение активности, полученное для полной кривой концентрации-ответа соединения, по сравнению с положительным контрольным значением, равным 100% и полученным так, как описано выше. Термин «без ограничения» означает, что во время анализа данных активности фермента sGC верхнюю часть кривой концентрации-ответа не подгоняли к 100%.

Значения $^{\#}EC_{50}$ были получены для всей кривой концентрации-ответа двумя способами: EC50 с ограничением относится к значению, полученному при подгоне верхней части кривой к 100% (где E_{max} = 100% представляет собой активность в анализе HEK, полученную с положительным контролем BAY 41-2272 при 10 мкМ в присутствии 100 мкМ SNP); EC_{50}, указанная здесь, относится к значению, полученному для полной кривой концентрации-ответа без подгона верхней части кривой к 100%. Кодовые обозначения EC50 в микромолярных концентрациях (мкМ) представляют собой:

$0{,}001 \leq EC50 < 0{,}1 = A$

$0{,}1 \leq EC50 < 0{,}5 = B$

$0{,}5 \leq EC50 < 1{,}0 = C$

$1{,}0 \leq EC50 < 5{,}0 = D$

$5{,}0 \leq EC50 < 10{,}0 = E$

$EC50 \geq 10{,}0 = F$

Пример 2B: Измерение биологической активности при помощи анализа sGC-HEK-cGMP (с использованием HTRF обнаружения) (анализ с инкубацией SNP)

[00275] Для оценки активности исследуемых соединений использовали эмбриональные клетки почек человека (HEK293), эндогенно экспрессирующие растворимую гуанилатциклазу (sGC). Соединения, стимулирующие фермент sGC, должны вызывать увеличение внутриклеточной концентрации cGMP. Клетки HEK 293 высевали в модифицированную по Дульбекко среду Игла с добавлением фетальной бычьей сыворотки (конечная концентрация 10%) и L-глутамина (конечная концентрация 2 мМ) в объеме 200 мкл при плотности $1x10^5$ клеток/лунку в 96-луночные плоскодонные планшеты с поли-D-лизиновым покрытием и выращивали в течение ночи при 37 °C. Среду аспирировали и промывали клетки 1x буферным солевым раствором Хенкса (200 мкл). Затем клетки инкубировали в течение 15 минут при 37 °C с 200 мкл 0,5 мМ раствора 3-изобутил-1-метилксантина (IBMX). Затем в аналитическую смесь добавляли растворы исследуемых соединений и нитропруссида натрия (2 мкл каждого) и инкубировали полученную смесь при 37 °C в течение 10 минут. После 10-минутной инкубации аналитическую смесь аспирировали и добавляли к клеткам 0,1 М HCl (200 мкл). Планшет инкубировали при 4 °C в течение 30 минут в 0,1 М HCl для остановки реакции и лизиса клеток. Затем планшеты центрифугировали при 1200g в течение 5 минут при комнатной температуре. Уровни GMP определяли с помощью анализа HTRF cGMP (Cisbio Product, № 62GM2PEC). Для каждого образца 5 мкл аналитической надосадочной жидкости HEK разбавляли 1:5 в разбавителе из аналитического набора HTRF и переносили в лунку аналитического планшета, и проводили анализ HTRF в соответствии с инструкциями производителя набора HTRF. Расчеты примеров проводили с помощью верхнего и нижнего контрольных образцов, где верхний контроль представляет собой надосадочную жидкость из анализа HEK, выполненного в

присутствии 10 мкМ 41-2272 + 100 мкМ SNP, а нижний контроль представляет собой надосадочную жидкость из анализа HEK, выполненного в присутствии носителя. Стандартный раствор cGMP получили в 0,1 М HCl и разбавили для построения стандартной кривой cGMP с помощью анализа HTRF. Используя данные среднего отношения, полученные в анализе HTRF, данные образцов нормализовали по уравнению: 100*(образец - нижний контроль)/(верхний контроль - нижний контроль). Данные подогнали к трехпараметрической кривой логарифма дозы агониста-ответа (верхняя (%EMax), нижняя, log EC50), используя ПО GraphPad (Prism Software). С использованием указанной модифицированной процедуры анализа были получены данные, представленные в Таблице 4. (х мкМ концентрация для раствора исследуемого соединения и 10 мкМ концентрация для раствора SNP; где х представляет собой одну из следующих концентраций: 30 мкМ, 10 мкМ, 3 мкМ, 1 мкМ, 0,3 мкМ, 0,1 мкМ, 0,03 мкМ, 0,01 мкМ, 0,003 мкМ, 0,001 мкМ, 0,0003 мкМ и 0,01 нМ.

Таблица 4. Активность в цельной клетке в анализе HEK с обнаружением HTRF.

№ Соединения	**Emax в анализе HEK – без ограничения (%)$^{+}$**	**EC50 в анализе HEK – без ограничения (мкМ)$^{\#}$**
I-3	F	A
I-16	G	A
I-29	D	B
I-36	F	B
I-51	F	C
I-67	E	D
I-161	F	B
I-200	G	D
I-221	G	D
I-248	F	A
I-249	G	C
I-253	F	A
I-271	F	A

Кодовое обозначение $^{+}$ относится к значениям ферментной активности sGC, выраженным как % E_{max} в присутствии 10 мкМ SNP (где E_{max} = 100% представляет собой активность в анализе HEK, полученную с положительным контролем BAY 41-2272 при 10 мкМ в присутствии 100 мкМ SNP), и представляют собой:

A = от 0 до <10%

B = от 10 до <20%

C = от 20 до <40%

D = от 40 до <60

E = от 60 до <80%

F = от 80 до <100%

G = от 100 до <120%

H = 120% или выше

-- = не определяли

Такие же кодовые обозначения $^{+}$ относятся к Emax без ограничений, при этом указанное значение определяли как максимальное значение активности, полученное для полной кривой концентрации-ответа соединения, по сравнению с положительным контрольным значением, равным 100% и полученным так, как описано выше. Термин «без ограничения» означает, что во время анализа данных активности фермента sGC верхнюю часть кривой концентрации-ответа не подгоняли к 100%.

Значения $^{\#}EC_{50}$ получили по всей кривой концентрации-ответа

* эти образцы были неразбавленными.

$0{,}001 \leq EC_{50} < 0{,}1$ = A

$0{,}1 \leq EC_{50} < 0{,}5$ = B

$0{,}5 \leq EC_{50} < 1{,}0$ = C

$1{,}0 \leq EC_{50} < 5{,}0$ = D

$5{,}0 \leq EC_{50} < 10{,}0$ = E

$EC_{50} \geq 10{,}0$ = F

В этом анализе испытали Соединения **I-306** – **I-455**, и большинство из них демонстрировали значения EC_{50} менее 5,0 мкМ со значениями E_{max} по меньшей мере 80%.

Пример 2C: Измерение биологической активности при помощи анализа sGC-HEK-cGMP, новый протокол с обнаружением ЖХ/МС

[00276] Для оценки активности исследуемых соединений использовали эмбриональные клетки почек человека (HEK293), эндогенно экспрессирующие растворимую гуанилатциклазу (sGC). Соединения, стимулирующие фермент sGC, должны вызывать увеличение внутриклеточной концентрации cGMP. Клетки HEK 293 высевали в модифицированную по Дульбекко среду Игла с добавлением фетальной бычьей сыворотки (конечная концентрация 10%) и пенициллина (10 Е/мл)/стрептомицина (100 мкг/мл) в объеме 50 мкл при плотности $1{,}5x10^4$ клеток/лунку в 384-луночном плоскодонном планшете с поли-D-лизиновым покрытием. Клетки инкубировали в течение ночи при 37 °C в увлажненной камере с 5% CO_2. Среду аспирировали и промывали клетки 1x буферным солевым раствором Хенкса (50 мкл). Затем клетки инкубировали в течение 15 минут при 37 °C с 50 мкл 0,5 мМ раствора 3-изобутил-1-метилксантина (IBMX). Затем в аналитическую смесь добавляли растворы исследуемых соединений и диэтилентриамина NONOата (DETA-NONOата) (x мкМ концентрация для раствора исследуемого соединения и 10 мкМ концентрация для раствора DETA-NONOата; где x представляет собой одну из следующих концентраций):

30000 нМ

7500 нМ

1875 нМ

468,75 нМ

117,19 нМ

29,29 нМ

7,32 нМ

1,83 нМ

0,46 нМ

0,114 нМ

0,029 нМ

[00277] и инкубировали полученную смесь при 37 °С в течение 20 минут. После 20-минутной инкубации аналитическую смесь аспирировали и добавляли к клеткам 10% уксусную кислоту, содержащую 150 нг/мл + 3-cGMP (внутренний стандарт для ЖХМС) (50 мкл). Планшет инкубировали при 4 °С в течение 30 минут в растворе уксусной кислоты для остановки реакции и лизиса клеток. Затем планшеты центрифугировали при 1000g в течение 3 минут при 4 °С и переносили надосадочную жидкость в чистый реакционный планшет для анализа ВЭЖХ.

[00278] Для каждого образца определяли концентрации cGMP, используя представленные ниже условия ВЭЖХ (Таблица 5), и рассчитывали стандартную кривую. Стандартную кривую получили в 10% уксусной кислоте с 150 нг/мл + 3cGMP (изотопно-меченная cGMP с массой на 3 единицы больше, чем cGMP дикого типа) со следующими конечными концентрациями cGMP в нг/мл: 1, 5, 10, 50, 100, 250, 500, 1000, 2000.

Таблица 5. Условия ЖХ/МС, Пример 2С

МС:	Thermo Vantage					
Режим ионизации:	ИЭР$^+$					
Тип сканирования:	MRM					
Соединение:	**Переход**	**Время измерения в точке (мс)**	**Энергия столкновений (В)**	**Объектив**	**Время удерживания (мин.)**	
cGMP	346 > 152	100	32	75	0,6	
(+3) cGMP IS	349 > 155	100	32	75	0,6	

<table>
<tr><td>ВЭЖХ:</td><td colspan="3">Waters Acquity UPLC</td></tr>
<tr><td>Колонка:</td><td colspan="3">Thermo Hypersil Gold 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,9 микрон</td></tr>
<tr><td>Скорость потока:</td><td colspan="3">750 мкл/мин.</td></tr>
<tr><td>Температура колонки:</td><td colspan="3">Комнатная температура</td></tr>
<tr><td>Температура автоматического пробоотборника:</td><td colspan="3">6 °C</td></tr>
<tr><td>Объем вводимой пробы:</td><td colspan="3">20 мкл</td></tr>
<tr><td>Подвижные фазы:</td><td colspan="3">A = 100% воды + 0,1% муравьиной кислоты
B = 100% ацетонитрила + 0,1% муравьиной кислоты</td></tr>
<tr><td>Градиент:</td><td>Время (мин.)</td><td>% A</td><td>% B</td></tr>
<tr><td></td><td>0</td><td>100</td><td>0</td></tr>
<tr><td></td><td>0,2</td><td>100</td><td>0</td></tr>
<tr><td></td><td>0,3</td><td>50</td><td>50</td></tr>
<tr><td></td><td>0,7</td><td>50</td><td>50</td></tr>
<tr><td></td><td>0,8</td><td>100</td><td>0</td></tr>
</table>

[00279] Данные нормализовали к верхнему контролю, используя следующее уравнение: 100*(образец - нижний контроль)/(верхний контроль - нижний контроль), где нижний контроль представляет собой среднее для 16 образцов, обработанных 1% ДМСО, а верхний контроль представляет собой среднее для 16 образцов, обработанных 30 мкМ **I-329**. Данные подогнали, используя четырехпараметрическую подгонку (зависимость ответа от log(агониста), переменный угол наклона), при помощи программного обеспечения GraphPad Prism v.5. Для всех соединений n=2. Абсолютную EC_{50} интерполировали подгонкой кривой и определяли как концентрацию, при которой данное соединение вызывает 50% ответа верхнего контроля. Соединения, не вызвавшие минимальный ответ 50%, записали как >30 мкМ. Для соединений, проверенных дважды или с n более 2, представленный результат является геометрическим средним из нескольких полученных результатов. В Таблице 6 представлены результаты, полученные для некоторых соединений по настоящему изобретению в указанном анализе.

Таблица 6. Активность в цельной клетке в анализе HEK с ЖХ/МС обнаружением (обновленные условия анализа, Пример 2C).

Соединение	Абсолютная EC50 (нМ) – сгруппированные данные (~)	Соединение	Абсолютная EC50 (нМ) – сгруппированные данные (~)
I-3	B	**I-200**	C
I-4	B	**I-204**	B
I-11	B	**I-206**	A
I-14	C	**I-213**	A
I-16	A	**I-214**	A
I-19	A	**I-219**	A
I-24	A	**I-221**	A
I-35	B	**I-230**	A
I-39	B	**I-236**	A
I-41	A	**I-239**	A
I-53	B	**I-245**	B
I-54	A	**I-187**	A
I-55	B	**I-300**	B
I-59	B	**I-250**	A
I-67	C	**I-306**	A
I-69	B	**I-453**	B
I-81	C	**I-361**	A
I-85	C	**I-257**	C
I-88	B	**I-258**	B
I-89	A	**I-454**	A
I-90	C	**I-363**	C
I-95	C	**I-364**	A
I-96	C	**I-365**	B
I-101	B	**I-366**	A
I-104	C	**I-455**	A
I-108	B	**I-367**	A
I-111	A	**I-368**	C
I-114	C	**I-369**	A
I-126	A	**I-370**	A
I-127	C	**I-268**	A
I-129	A	**I-371**	A
I-133	C	**I-269**	C
I-135	C	**I-372**	B
I-138	C	**I-329**	A
I-140	B	**I-330**	A
I-149	C	**I-373**	B
I-159	C	**I-374**	A

Соединение	Абсолютная EC50 (нМ) – сгруппированные данные (~)	Соединение	Абсолютная EC50 (нМ) – сгруппированные данные (~)
I-162	A	I-375	C
I-163	C	I-307	B
I-452	A	I-305	A
I-186	A	I-376	C
I-188	B	I-339	A
I-191	A	I-377	A
I-192	A	I-308	B
I-198	A	I-312	B
I-341	A	I-348	C
I-313	A	I-321	A
I-378	A	I-432	A
I-379	A	I-433	C
I-380	A	I-350	A
I-342	A	I-434	A
I-448	B	I-334	B
I-449	A	I-335	B
I-343	A	I-336	C
I-409	A	I-435	A
I-309	A	I-407	A
I-310	A	I-437	B
I-406	A	I-410	C
I-381	A	I-337	A
I-382	A	I-408	A
I-331	B	I-395	A
I-332	A	I-411	B
I-344	A	I-322	A
I-311	B	I-351	A
I-345	A	I-352	A
I-346	C	I-413	C
I-383	A	I-438	A
I-384	C	I-323	B
I-423	A	I-353	C
I-314	A	I-439	A
I-424	A	I-324	B
I-385	B	I-396	A
I-387	A	I-397	A
I-425	A	I-398	C

Соединение	Абсолютная EC50 (нМ) – сгруппированные данные (~)	Соединение	Абсолютная EC50 (нМ) – сгруппированные данные (~)
I-426	A	**I-399**	A
I-388	A	**I-354**	A
I-389	A	**I-440**	B
I-315	A	**I-355**	A
I-333	A	**I-358**	A
I-427	A	**I-441**	B
I-390	A	**I-451**	B
I-391	B	**I-400**	B
I-316	A	**I-325**	A
I-428	A	**I-442**	C
I-429	A	**I-443**	B
I-317	A	**I-326**	B
I-347	A	**I-414**	C
I-392	A	**I-360**	A
I-393	B	**I-356**	B
I-450	C	**I-401**	C
I-318	A	**I-416**	C
I-319	A	**I-412**	C
I-320	A	**I-357**	C
I-394	C	**I-164**	B
I-430	A	**I-405**	B
I-431	A	**I-327**	C
I-349	A	**I-328**	C
I-415	C	**I-499**	C
I-362	B	**I-500**	B
I-386	C	**I-501**	C
I-402	C	**I-502**	B
I-456	B	**I-503**	B
I-457	B	**I-504**	C
I-458	C	**I-505**	B
I-459	C	**I-506**	C
I-460	C	**I-507**	C
I-461	C	**I-418**	B
I-462	C	**I-508**	A
I-463	B	**I-509**	A
I-464	B	**I-446**	C
I-465	B	**I-445**	B

Соединение	Абсолютная EC50 (нМ) – сгруппированные данные (~)	Соединение	Абсолютная EC50 (нМ) – сгруппированные данные (~)
I-466	A	I-510	B
I-467	C	I-511	C
I-468	B	I-419	C
I-469	B	I-512	C
I-470	A	I-513	C
I-471	B	I-514	A
I-472	C	I-515	A
I-474	C	I-516	C
I-475	B	I-517	C
I-476	C	I-518	A
I-477	C	I-519	B
I-478	A	I-520	B
I-479	B	I-521	A
I-480	B	I-522	A
I-481	C	I-523	C
I-482	C	I-524	C
I-483	C	I-525	C
I-484	B	I-526	C
I-403	B	I-527	B
I-404	B	I-528	C
I-485	A	I-529	C
I-486	C	I-530	B
I-487	A	I-531	A
I-488	B	I-532	C
I-489	C	I-420	A
I-490	B	I-533	B
I-491	B	I-534	C
I-492	B	I-535	B
I-493	B	I-536	A
I-494	B	I-537	A
I-495	A	I-538	A
I-417	B	I-539	C
I-444	B	I-540	B
I-496	A	I-541	C
I-497	B	I-542	B
I-498	B	I-543	B
I-444	B	I-544	A

Соединение	Абсолютная EC50 (нМ) – сгруппированные данные (~)	Соединение	Абсолютная EC50 (нМ) – сгруппированные данные (~)
I-545	A	I-547	B
I-546	C	I-548	C
I-549	C	I-600	B
I-550	C	I-601	C
I-551	C	I-602	C
I-552	C	I-603	B
I-553	C	I-604	B
I-554	C	I-605	B
I-555	C	I-606	B
I-556	C	I-607	B
I-557	C	I-608	A
I-558	B	I-609	C
I-559	B	I-610	B
I-560	C	I-611	B
I-561	C	I-612	A
I-562	B	I-613	B
I-563	C	I-614	B
I-564	C	I-615	C
I-565	B	I-616	B
I-566	B	I-617	C
I-567	C	I-618	C
I-568	A	I-619	C
I-422	B	I-620	C
I-421	B	I-621	C
I-569	C	I-622	A
I-570	B	I-623	C
I-571	C	I-624	B
I-572	C	I-625	C
I-573	B	I-626	C
I-574	B	I-627	B
I-575	A	I-628	C
I-576	B	I-629	C
I-577	B	I-630	C
I-578	A	I-634	A
I-579	C	I-631	A
I-580	B	I-632	C
I-581	A	I-633	A

Соединение	Абсолютная EC50 (нМ) – сгруппированные данные (~)	Соединение	Абсолютная EC50 (нМ) – сгруппированные данные (~)
I-582	C	**I-591**	B
I-583	C	**I-592**	C
I-584	C	**I-593**	C
I-585	B	**I-594**	C
I-586	B	**I-595**	B
I-587	B	**I-596**	C
I-588	B	**I-597**	C
I-589	B	**I-598**	C
I-590	C	**I-599**	C

(~) Кодовое обозначение для значений активности фермента sGC, выраженных как абсолютная EC_{50}, которую определяют как концентрацию, при которой данное соединение вызывает 50% от верхнего контрольного ответа (**I-329**). Соединения, не вызвавшие минимальный ответ 50%, записали как >30 мкМ. EC50абс. < 100 нМ = A; 101 нМ ≤ EC50абс. < 1000 нМ = B; 1001 нМ ≤ EC50абс. = C.

Пример 3A: Измерение биологической активности в анализе колец грудной аорты

[00280] Кольца грудной аорты вырезали из усыпленных (изофлураном) самцов крыс Спрага-Доули массой 275-299 г. Ткани сразу перенесли в ледяной раствор Кребса-Хенселейта, который аэрировали смесью 95% O_2 и 5% CO_2 в течение 30 минут. После удаления соединительной ткани аортальные сегменты разрезали на 4 кольца (каждый ~ 2 мм) и суспендировали на 2 Г-образных крючках, один из крючков закреплен в нижней части инкубатора тканевых культур (Schuler Organ Bath, Harvard Apparatus), а другой соединен с силовым преобразователем (F30 Force Transducer, Harvard Apparatus). Инкубаторы тканевых культур, содержащие раствор Кребса-Хенселейта (10 мл), нагревали до 37 °C и аэрировали смесью 95% O_2 и 5% CO_2. Кольца довели до первоначального натяжения 0,3-0,5 г и постепенно повышали напряжение до напряжении покоя 1,0 г в течение 60 минут. Кольца промывали раствором Кребса-Хенселейта (нагретым до 37 °C и аэрированным смесью 95% O_2 и 5% CO_2) с интервалами 15 минут до получения устойчивого исходного значения. Кольца считали стабильными после сохранения напряжения покоя 1,0 г (в течение приблизительно 10 минут) без необходимости регулировки. Затем кольца сжали при помощи 100 нг/мл фенилэфрина, добавив 100 мкл 10 мкг/мл исходного раствора фенилэфрина. Затем ткани, достигшие устойчивого сокращения, обработали кумулятивным, дозозависимым образом исследуемыми

соединениями, полученными в диметилсульфоксиде (ДМСО). В некоторых случаях ткани промывали три раза в течение 5 минут раствором Кребса-Хенселейта (нагретым до 37 °C и аэрированным смесью 95% O_2 и 5% CO_2), оставляли стабилизироваться до исходного значения, а затем использовали для описания других исследуемых соединений или эффекта ДМСО. Все данные получены с помощью программного обеспечения HSE-ACAD, предоставленного компанией Harvard Apparatus. Эффекты процентной релаксации рассчитали в программе Microsoft Excel, используя записанное значение натяжения с обработкой 100 нг/мл фенилэфрина как 0% ингибирование, а обработку 100 мкМ 3-изобутил-1-метилксантина как 100% ингибирование. Значения EC_{50} рассчитали по кривым концентрации-ответа, построенным при помощи программного обеспечения GraphPad Prism.

Пример 3B: Измерение биологической активности в анализе колец грудной аорты, альтернативный способ

[00281] В качестве альтернативного анализа колец грудной аорты использовали способ Примера 3, за исключением того, что процентную релаксацию рассчитывали в Microsoft Excel, используя записанное значение натяжения с обработкой 100 нг/мл фенилэфрина как 0% ингибирование, а после промывания ткани буфером исходное натяжение покоя ткани использовали как 100% ингибирование.

Пример 4: Изменение кровяного давления у крыс Спрага-Доули

[00282] Самцов крыс (с массой тела 250-350 г, приобретенных у компании Harlan Laboratories) анестезировали кетамином/ксилазином и гепаринизировали через катетер, наполненный солевым раствором, имплантированный в правую бедренную артерию. Катетер выводили между лопатками, закрывали и оставляли животное восстанавливаться в течение по меньшей мере 7 дней после операции перед испытанием каких-либо соединений. Перед испытанием животные принимали обычную пищу со свободным доступом к питьевой воде, с 12-часовым циклом освещения-темноты.

[00283] В день эксперимента под ингалируемой изофлурановой анестезией с катетеров сняли колпачок и подключили к кабелю-тросу (Instech Labs) и датчику давления (Harvard Apparatus). Затем измеряли и анализировали кровяное давление и частоту сердцебиения с помощью специальной системы сбора данных (PowerLab, ADInstruments). Частоту дискретизации данных установили на 1 цикл в секунду. После подключения каждую крысу оставили восстанавливаться после анестезии и установили исходные значения кровяного давления и частоты сердцебиений у находящихся в создании и свободно передвигающихся животных. После определения исходных параметров перорально вводили либо носитель (0,5% метилцеллюлозы или 100% ПЭГ400), либо

исследуемое соединение (PO, 10 мг/кг) и наблюдали их влияние на кровяное давление и частоту сердцебиений в течение 24 часов.

[00284] Данные представлены в виде почасовых средних, а изменение кровяного давления рассчитано вычитанием индивидуального исходного значения на почасовой основе.

Номер соединения	**Среднее артериальное давление крыс, пиковое изменение от исходного значения при 10 МПК@**
I-89	C
I-121	A
I-124	B
I-142	A
I-143	B
I-161	B
I-185	A
I-186	B
I-248	C
I-253	B
I-306	B
I-313	C
I-315	C
I-316	C
I-324	C
I-187	A
I-329	B
I-330	C
I-337	C
I-341	A
I-342	C
I-388	B
I-389	C
I-400	B
I-405	C

@Кодовое обозначение для пикового изменения среднего артериального давления крыс от исходного значения при 10 МПК:

A = -10 < пиковое изменение от исходного значения при 10 МПК < 0

B = -20 ≤ пиковое изменение от исходного значения при 10 МПК ≤ -10

C = пиковое изменение от исходного значения при 10 МПК < -20

Пример 5: Описание животных моделей:

Модель легочной гемодинамики на ягнятах с использованием ингалируемого стимулятора sGC

[00285] ("Inhaled Agonists of Soluble Guanylate Cyclase Induce Selective Pulmonary Vasodilation", Oleg V. et al, American J of Resp and Critical Care Medicine, том 176, **2007**, с. 1138)

[00286] При помощи опубликованного способа можно проверить, будет ли ингаляция новых препаратов из микрочастиц сухого порошка, содержащих стимуляторы sGC, вызывать селективную легочную вазодилатацию у ягнят с острой легочной гипертензией. В указанной системе можно также оценить комбинированное введение микрочастиц стимулятора sGC и ингалируемого оксида азота (iNO). Наконец, можно исследовать, будут ли ингалируемые микрочастицы стимулятора sGC вызывать легочную вазодилатацию при нарушении ответа на iNO (индуцируемую синтазу оксида азота).

[00287] Методика: Находящимся в сознании, самопроизвольно дышащим ягнятам вставили сосудистые катетеры и установили трахеостомическую трубку U-46619 для увеличения среднего легочного артериального давления до 35 мм рт.ст. Ингаляция микрочастиц, состоящих из BAY 41-2272, BAY 41-8543 или BAY 58-2667 и вспомогательных веществ (дипальмитоилфосфатидилхолин, альбумин, лактоза), вызвала дозозависимую легочную вазодилатацию и увеличенное транспульпональное высвобождение cGMP без существенного влияния на среднее артериальное давление. Ингаляция микрочастиц, содержащих BAY 41-8543 или BAY 58-2667, привела к увеличению системной артериальной оксигенации. Степень и продолжительность легочной вазодилатации, вызванной iNO, были увеличены после ингаляции микрочастиц BAY 41-8543. Внутривенное введение 1H-[1,2,4]оксадиазоло[4,3-a]хиноксалин-1-она (ODQ), который окисляет простетическую группу гема sGC, привело к заметному снижению легочного сосудорасширяющего действия iNO. Напротив, легочная вазодилатация и транспульмональное высвобождение cGMP, вызванные ингаляцией микрочастиц BAY 58-2667, значительно увеличились после введения ODQ. Таким образом, ингаляция микрочастиц, содержащих агонисты sGC, может обеспечивать эффективное новое лечение пациентов с легочной гипертензией, особенно при ухудшении восприимчивости к iNO из-за окисления sGC. Примечание: BAY 41-2272, BAY 41-8543

представляют собой стимуляторы sGC, тогда как BAY 58-2667 представляет собой активатор sGC.

Модель стимулирования электрическим полем трахеальной гладкой мышцы у морских свинок *in vitro* (*ex vivo*) для оценки бронходилатации.

[00288] С помощью системы, описанной ниже, можно оценить бронходилатирующий эффект стимуляторов sGC. Указанная система позволяет определить действенность, эффективность и продолжительность действия некоторых стимуляторов sGC, а также оценить потенциальные побочные эффекты, такие как изменения кровяного давления или частоты сердцебиений.

[00289] Животные: Морские свинки, Данкин-Хартли, самцы, вскормленные на полноценном корме и сертифицированные при получении как не имеющие специфических микроорганизмов, в день эксперимента имеющие массу 525-609 г, Harlan UK Ltd. Морских свинок размещали в группах по 4 животных в клетках с твердым дном с подстилкой Gold Flake в контролируемых условиях (воздушный поток, температура и влажность). Пищу (FD1, Special Diet Services) и воду обеспечивали в неограниченном количестве.

Сокращение трахеальной гладкой мышцы морских свинок в ответ на стимулирование электрическим полем (EFS). Оценка действенности и эффективности соединения:

[00290] В каждый экспериментальный день морских свинок усыпляли воздействием увеличивающейся концентрации CO2 и удаляли трахею. Трахею очищали от инородной ткани и продольно вскрывали по линии, противоположной мышце, раскрывали и разрезали на полоски шириной 2-3 хрящевых кольца. К одному концу каждой трахеальной полоски присоединяли ватную петлю, и кусочек ваты присоединяли к другому концу. Затем трахеальные полоски подвешивали между двумя платиновыми электродами с помощью держателей ткани в системе Myobath (World Precision Instruments Stevenage, Великобритания). Петлю прикрепляли на крючок в нижней части держателя ткани, а другой конец прикрепляли к стержню силового преобразователя FORT10 (World Precision Instruments Stevenage, Великобритания), чтобы ткань была расположена между двумя платиновыми электродами. Затем всю сборную конструкцию опустили в инкубатор тканевых культур объемом 10 мл, содержащий модифицированный буфер Кребса-Хенселейта, при 37 °C, через который барботировали карбоген. Каждый кусочек ткани растягивали с усилием натяжения 1 г, затем промыли ткань и оставили стабилизироваться на 1 час. После стабилизации тканей настроили прибор для стимулирования электрическим

полем на стимулирование с частотой 80 Гц, продолжительностью импульса 0,1 мс со стробированными однополярными импульсами каждые 2 минуты с использованием 8-канального После того, как ткани было разрешено стабилизации, аппарат для электрической стимуляции цифрового стимулятора DS8000 (World Precision Instruments Stevenage, Великобритания). Для каждой трахеальной полоски построили кривую чувствительности по напряжению при 2, 4, 6, 7, 8, 10, 12 В, а затем выбрали субмаксимальное напряжение для приложения к каждой ткани при проведении остальной части эксперимента. Сокращение трахеальной гладкой мышцы морской свинки (GPTSM) индуцировали с использованием субмаксимального стимулирования электрическим полем (EFS) (можно также вызывать сокращение с использованием спазмогенного вещества, такого как метахолин или гистамин, как описано в Coleman et al.*). Соединения растворяли в 100% ДМСО в концентрации 3x10-2 М и хранили аликвоты при -200 С. Для каждого эксперимента использовали отдельную аликвоту. Ткани промывали буфером Кребса и стимулировали с помощью определенного ранее субмаксимального напряжения в течение 1 часа для определения стабильного исходного сокращения перед проведением оценки активности соединения.

[00291] Затем для каждого исследуемого вещества построили кривую зависимости эффекта от кумулятивной дозы (DRC) и измерили изменение сокращения гладкой мышцы. Влияние каждого исследуемого вещества в каждом эксперименте выразили в виде процентного ингибирования относительно исходного сокращения, нормализованного к релевантным контрольным образцам с носителем. Эксперимент проводили три раза, используя ткани из трех различных животных. Данные трех экспериментов объединили, нанесли на график DRC и определили действенность и эффективность исследуемого вещества. Наряду с исследуемыми соединениями оценивали действенность бромида ипратропия и установили, что IC50 составляет 0,86 нМ (95% Cl, 0,78-0,.94), что согласуется с данными, полученными ранее в указанной системе.

“Novel and Versatile Superfusion System. Its use in the Evaluation of Some Spasmogenic and Spasmolytic Agents Using Guinea pig isolated Tracheal Smooth Muscle.”, R. A. Coleman *et al.*, J. Pharmacol. Methods, 21, 71-86, 1989.

Мышиная модель заболеваний, причина которых связана с измененной функцией CFTR

[00292] Указанные заболевания включают кистозный фиброз, расстройства поджелудочной железы, желудочно-кишечные расстройства, расстройства печени, диабет на фоне кистозного фиброза (CFRO), сухость глаз, сухость во рту и синдром Шегрена.

[00293] С помощью трансгенных мышей, экспрессирующих или не экспрессирующих канал дельта F508CFTR, можно измерить различия назальной разности потенциалов и слюноотделения в присутствии исследуемого стимулятора sGC с использованием описанной в литературных источниках методики, представленной ниже (см. WO2011095534).

Анализ слюноотделения у мышей дельта(.6.)50S-CFTR

[00294] В анализе использовали 15 самцов и самок, гомозиготных, гетерозиготных .6.50S-CFTR (обратно скрещенных на генетическом фоне FVB в течение более 12 поколений, первоначально приобретенных у компании Erasmus University, Роттердам; возрастом 10-14 недель и массой 1S-36 г [18-36 г] обоих полов). Растворы варденафила в концентрациях 0,07, 0,14 и 0,42 мг/кг массы тела получили 20 в стерильном солевом растворе, а стимулятор sGC BAY 41-2272 растворили до концентрации 0,01, 0,03, 0,1 и 0,3 мг/кг массы тела в растворителе, содержащем 50% ddH20, 40% ПЭГ 400 (полиэтиленгликоль 400) и 10% этанола. Вещества или соответствующие носители вводили мышам посредством внутрибрюшинной инъекции (5 мл/кг массы тела) за 60 минут до анализа слюноотделения. Спустя 60 минут мышей анестезировали комбинацией кетамина 25 и диазепама. Получили раствор, содержащий 1 мл диазепама в концентрации 5 мг/мл и 1 мл кетамина в концентрации 100 мг/мл в 8 мл стерильного солевого раствора. Анестезию вызвали внутрибрюшинной инъекцией указанного раствора (10 мл/кг массы тела). После анестезии мышам в левую щеку предварительно ввели подкожную инъекцию 1 мМ атропина (50 1-11 [мкл]) во избежание перекрестной стимуляции холинергических рецепторов. С внутренней стороны щеки, в которую ранее ввели указанную инъекцию, на 4 минуты поместили небольшие полоски фильтровальной бумаги Whatman 5 для абсорбции слюны, выделенной после инъекции атропина. Первый кусочек фильтровальной бумаги удалили и заменили вторым предварительно взвешенным кусочком фильтровальной бумаги. Затем ввели инъекцию 50 1-11 [50 мкл] раствора, содержащего 100 I-IM [мкМ] изопреналина и 1 мМ атропина, в левую щеку в том же месте, чтобы вызвать слюноотделение по адренергическим механизмам. Время инъекции 10 изопреналина считали нулевым временем, а полоски фильтровальной бумаги меняли каждые 10 минут, собирая их в общем в течение 30 минут. Каждый кусочек фильтровальной бумаги сразу поместили в предварительно взвешенную пробирку и закрыли. После того как все образцы были собраны, каждую пробирку повторно взвесили и записали массы всех образцов. Разность общей массы пробирок с бумагой, измеренной до и после сбора слюны 15, использовали как чистую массу слюны, выделенной во время сбора. Общее количество слюноотделения рассчитали как массу слюны, деленную на количество минут для каждого

сбора, а затем нормализовали к массе мыши в граммах. Результаты выразили как среднее процентное увеличение n мышей в сравнении с введением плацебо. Статистику анализировали однофакторным дисперсионным анализом 20 с последующим анализом полученных данных по Бонферрони; */**/*** означает статистически значимые, со значением p <0,05/<0,01/0,001, а н.с. означает статистически незначимые.

[00295] Указанные исследования на животных были проведены с рядом стимуляторов sGC, активаторов sGC и ингибиторов PDE5. Полученные результаты показывают, что соединения по настоящему изобретению подходят для лечения кистозного фиброза, расстройств поджелудочной железы, желудочно-кишечных расстройств, расстройств печени, диабета на фоне кистозного фиброза (CFRO), сухости глаз, сухости во рту и синдрома Шегрена.

Нейромышечные расстройства

[00296] Ранее было показано, что микролокализацию нейрональной синтазы оксида азота (nNOS) от мембраны сарколеммы к саркоплазме наблюдают при широком круге недистрофических нервно-мышечных патологических состояний, связанных с нарушением двигательного статуса и катаболическим стрессом. Одним из способов оценки мышечных биопсийных образцов пациентов с различными наследственными и приобретенными формами нервно-мышечных расстройств является определение сарколеммной локализации nNOS. Было обнаружено, что уровень nNOS на сарколемме коррелирует с подвижностью и функциональным статусом.

[00297] Аналогичная оценка может быть использована для определения локализации nNOS в животных моделях недистрофической миопатии по описанным в литературных источниках способам, представленным ниже (“Loss of sarcolemmal nNOS is common in acquired and inherited neuromuscular disorders”; E.L. Finanger Hedderick *et al.*, *Neurology*, 2011, 76(11), 960-967).

Микролокализация nNOS в мышиных моделях приобретенной мышечной атрофии

[00298] Описаны две мышиные модели, которые демонстрируют мышечную атрофию без ухудшения подвижности: терапия с высокими дозами кортикостероидов и кратковременное голодание. Мыши, которым вводили стероиды или лишали пищи в течение 48 часов, демонстрировали существенное снижение общей массы тела в нормализованной влажной массе скелетных мышц. Морфометрический анализ образцов скелетных мышц в обеих моделях показал мышечную атрофию, определенную по значительному снижению среднего минимального диаметра волокна Ферета по сравнению с контрольными образцами того же возраста (n = 5 для каждой группы).

Иммунофлуоресцентное окрашивание дистрофина, α-саркогликана и α-1-синтрофина показало нормальную локализацию дистрофина, позволяя предположить интактность комплекса дистрофина-гликопротеина (DGC). Однако мыши, которым вводили стероиды и лишали пищи, демонстрировали отсутствие или значительное снижение окрашивания сарколеммной nNOS. ПЦР в реальном времени для белков семейства NOS (nNOS, eNOS, iNOS) не выявила существенных различий уровней экспрессии любого из 3 транскриптов у мышей, которым вводили стероид (n = 8 для каждой группы). Кроме того, вестерн-блоттинг для nNOS, iNOS и eNOS не показал никаких различий уровней белка.

[00299] Указанные животные модели на мышах могут быть использованы для оценки влияния стимуляторов sGC (например, стимулятора sGC по настоящему изобретению) на симптомы мышечной атрофии и родственных болезненных состояний.

[00300] Лишенные пищи мыши демонстрировали 1-кратное снижение экспрессии транскрипта nNOS и iNOS по сравнению с мышами дикого типа (n = 9 для контрольных животных, n = 7 для лишенных пищи животных). Однако уровень белка nNOS, iNOS и eNOS не выявил никаких различий между контрольными и голодающими мышами (n = 4 для каждой группы). Полученные данные демонстрируют, что у мышей с тяжелой мышечной атрофией происходит патологическая локализация nNOS даже при сохранении общей подвижности, что подтверждает предположение, что с сарколеммной потерей nNOS, помимо нарушенной подвижности, могут быть связаны другие триггерные факторы, такие как катаболический стресс.

Локализация nNOS в скелетных мышцах сохраняется во время зимней спячки (исследования с сусликами)

[00301] Для оценки влияния неподвижности и катаболического стресса на локализацию nNOS в контексте сохраненного мышечного гомеостаза и целостности использовали образцы скелетных мышц, полученные от 13-полосных сусликов. Указанные животные являются облигатными млекопитающими, впадающими в спячку, которые во время зимней спячки защищены от атрофии скелетных мышц. Несмотря на спячку в течение 5 месяцев с почти полной неподвижностью и отсутствием приема калорий, сарколеммная экспрессия nNOS сохраняется. Указанные данные вместе с данными, полученными у пациентов и мышей, показывают, что биохимический контроль локализации nNOS является сложным, и важно, что сохраненная сарколеммная nNOS может быть существенной для поддержания мышечного гомеостаза.

[00302] Эти результаты также показывают, что целенаправленное воздействие на аберрантную передачу сигналов NO (например, при помощи стимуляторов sGC, таких

как стимуляторы sGC, описанные в настоящем документе) может оказаться полезным для широкой группы пациентов с нервно-мышечными расстройствами.

Мышиные модели мышечной дистрофии (BMD и DMD)

[00303] Мышечная дистрофия Беккера (BMD), которая характеризуется прогрессирующим истощением скелетных мышц, обусловлена мутациями мышечного белка дистрофина. В исследовании на людях, Martin et al. (см. “Tadalafil Alleviates Muscle Ischemia in Patients with Becker Muscular Dystrophy”; Elizabeth A. Martin et al., *Sci. Transl. Med.* 4, 162ra155 (2012); “Vascular-targetted therapies for Duchenne muscular dystrophy”; Ennen et al., *Skeletal Muscle*, 2013, **3**:9), проведена оценка вызванного физической нагрузкой ослабления рефлекторного симпатического сужения сосудов в мышцах 10 пациентов с BMD и 7 контрольных здоровых мужчин того же возраста. Это защитный механизм, который оптимизирует перфузию скелетных мышц для удовлетворения метаболических потребностей при физической нагрузке. Рефлекторное сужение сосудов вызывали посредством смоделированного ортостатического стресса и измеряли как расслабление мышц верхних конечностей или их небольшую нагрузку в форме ритмического напряжения мышц. Во-первых, исследователи показали, что вызванное физическое нагрузкой ослабление рефлекторного сужения сосудов было нарушенным у 9 из 10 пациентов с BMD, у которых общие мутации дистрофина нарушают целенаправленное воздействие нейрональной синтазы NO (nNOS) на сарколемму мышц. Затем в двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом перекрестном исследовании авторы показали, что нормальная регуляция кровотока была восстановлена у восьми из девяти пациентов после введения однократной пероральной дозы 20 мг тадалафила, специфического ингибитора PDE5.

[00304] Можно оценить влияние лекарств, действующих на каскад NO, посредством использования дистрофин-дефицитной *mdx* мышиной модели родственного заболевания, мышечной дистрофии Дюшенна (DMD). Указанная модель также показывает, что ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (PDE5) облегчают некоторые характеристики дистрофического фенотипа, включая спазм микрососудов скелетных мышц, который может приводить к мышечной травме и утомлению.

[00305] При физической нагрузке здоровых скелетных мышц NO из сарколеммной nNOS ослабляет локальное a-адренергическое сужение сосудов, оптимизируя тем самым перфузию для удовлетворения метаболических потребностей активных мышц. Такой защитный механизм (называемый функциональным симпатолизисом) утрачен у *mdx* мышей (модель BMD и DMD), nNOS-нулевых мышей и мужчин с DMD, что вызывает функциональную мышечную ишемию. Повторные приступы

функциональной ишемии могут ускорять зависимое от нагрузки повреждение мышечных волокон, уже ослабленных дефицитом дистрофина.

[00306] У *mdx* мышей многие характеристики дистрофического фенотипа могут быть улучшены посредством многочисленных стратегий, которые усиливают передачу сигналов NO, включая трансгенную экспрессию nNOS, трансгенную экспрессию минигенов дистрофина, которые восстанавливают сарколеммную nNOS (и тем самым восстанавливают функциональный симпатолизис), введение субстрата NOS L-аргинина (24, 25), лечение NO-донорными лекарствами и ингибирование фосфодиэстеразы 5A (PDE5A) при помощи лекарств, тадалафила или силденафила. Было показано, что указанные ингибиторы PDE5A, которые увеличивают период полувыведения гуанозин-3',5'-монофосфата (cGMP), представляющего собой последующую мишень NO в сосудистой сети гладких мышц, облегчают мышечную ишемию, а также повреждение и утомляемость мышц у *mdx* мышей после кратковременного приступа или физической нагрузки. Кроме того, было показано, что указанные лекарства улучшают динамику работы сердца у *mdx* мышей, а также восстанавливают дистрофические скелетные мышцы и увеличивают продолжительность жизни дистрофин-дефицитных данио.

[00307] Указанные открытия подтверждают важную роль сарколеммной nNOS в модулировании симпатического сужения сосудов в физически нагруженных скелетных мышцах человека и позволяют предположить, что целенаправленное воздействие на абберантный каскад NO (например, с использованием стимулятора sGC по настоящему изобретению) может быть полезным терапевтическим подходом для лечения BMD и DMD у людей.

Серповидно-клеточная болезнь

[00308] Серповидно-клеточная болезнь (SCD) или серповидно-клеточная анемия (SCA), или дрепаноцитоз представляет собой наследственное заболевание крови, которое характеризуется наличием красных кровяных клеток, имеющих патологическую, жесткую, серповидную форму. Выработка серповидно-клеточных эритроцитов снижает гибкость клеток и приводит к риску различных осложнений. Выработка серповидно-клеточных эритроцитов возникает из-за мутации в гене гемоглобина. Индивидуумы с одной копией «мертвого» гена демонстрируют и нормальный, и патологический гемоглобин. Это является примером кодоминантности. В 1994 году в США ожидаемая средняя продолжительность жизни людей с указанным патологическим состоянием, по оценкам, составляла 42 лет для мужчин и 48 лет для женщин, но сегодня, благодаря более эффективному лечению заболевания, пациенты могут доживать до 70 лет или более.

[00309] Серповидно-клеточная анемия представляет собой форму серповидно-клеточной болезни, в которой существует гомозиготность мутации, вызывающей HbS. Серповидно-клеточную анемию также называют «HbSS», «SS болезнью», «гемоглобином S» или используют перестановки указанных названий. У гетерозиготных людей, то есть у тех, кто имеет только один серповидный ген и один нормальный ген зрелого гемоглобина, указанное патологическое состояние называют «Hbas» или «носительством признака серповидных клеток». Другие, более редкие формы серповидно-клеточной болезни представляют собой компаунд-гетерозиготные состояния, при которых человек имеет только одну копию мутации, которая вызывает HbS, и одну копию другой патологической аллели гемоглобина. Они включают серповидное заболевание гемоглобина C (HbSC), серповидную бета-плюс-талассемию (HbS/β^+) и серповидную бета-ноль талассемию (HbS/β^0).

[00310] Хотя выработка и реологические патологии серповидно-клеточных красных кровяных клеток (RBC) занимают центральное место в патофизиологии серповидно-клеточной болезни, столь же важную роль играет сосудистая дисфункция, обусловленная сложными взаимодействиями между серповидно-клеточными красными кровяными клетками (sRBC), эндотелиальными клетками, тромбоцитами и лейкоцитами. При серповидно-клеточной болезни эндотелиальная активация связана с опосредованными серповидными клетками гипоксическими и реперфузионными событиями (см., например, “Advances in understanding of the pathogenesis of cerebrovascular vasculopathy in sicke cell anemia”, P. Connes et al., *Br. J. Haematol.* 2013, 161, 484-98). Выработка серповидных красных кровяных клеток и их адгезия к эндотелию вызывают окклюзию сосудов, ухудшая кровоток. Последующее резкое увеличение воспалительных медиаторов и эндотелиальная активация запускают каскад событий, приводящих к сосудистым повреждениям. Патофизиологические реакции на периодическую гипоксию-реперфузию в результате указанных вазоокклюзивных событий проявляются в повышенной выработке цитокинов, повышающей регуляции лейкоцитов и активации про-коагулянта и адгезивных молекул с одновременным ингибированием цитопротекторных медиаторов.

[00311] Лейкоцитоз коррелирует почти с каждым проявлением серповидно-клеточной болезни, подчеркивая важную роль воспаления в патофизиологии серповидной васкулопатии. Даже в начале исследования пациенты с серповидно-клеточной болезнью демонстрируют повышенные уровни провоспалительных цитокинов, включая C-реактивный белок (CRP), фактор некроза опухоли (TNF), интерлейкин-1 (IL-1) и интерлейкин-8 (IL-8). Испытания *in vitro* показали, что sRBC ускоряет эндотелиальную повышающую регуляцию TNF-б и IL-1-в (8–10). Микроматричные исследования

активированных моноцитов продемонстрировали дифференциальную экспрессию генов, участвующих в воспалении, метаболизме гема, регуляции клеточного цикла, противоокислительных реакциях и ангиогенезе. Недавно было показано, что дифференциальная экспрессия энхансера ядерного фактора усилителя гена каппа легких цепей в активированных В-клетках (NFκB/p65), Крюппель-подобного фактора 2 (KLF2) и других факторов транскрипции, которые регулируют пути воспаления, происходит у детей с серповидно-клеточной болезнью с повышенным риском инсульта.

[00312] В моделях трансгенных мышей (см. “Novel Therapies Targetting the Endothelium in sickle cell disaease”, C.C Hoppe, *Hemoglobin*, 35(5-6):530-546 (2011) и ссылки, цитируемые в указанном документе) было показано, что выработка серповидно-клеточных эритроцитов, вызывающая окислительный стресс, влияет на микрососудистые регуляторные механизмы, что приводит к эндотелиальной активации и преувеличенным воспалительным и проадгезивным реакциям. Окислительный стресс возникает за счет образования активных форм кислорода (ROS). Истощение NO происходит посредством опосредованного гемоглобином (Hb) поглощения, расходованием частицами ROS и опосредованного аргиназой истощения субстрата. При серповидно-клеточной болезни поглотительные системы, которые в норме удаляют циркулирующий свободный Hb, являются насыщенными. Свободный Hb поглощает NO, что приводит к эндотелиальной дисфункции. Следовательно, нормальный баланс вазоконстрикции и вазодилатации смещен в сторону вазоконстрикции, эндотелиальной активации, окислительного стресса и пролиферативной васкулопатии.

[00313] Терапии, направленные на восстановление гомеостаза NO, показали перспективность в предварительных исследованиях на пациентах с серповидно-клеточной болезнью. Предыдущие исследования *in vitro* и исследования в других группах пациентов показали NO-опосредованную понижающую регуляцию экспрессии эндотелиальных адгезивных молекул. После этих наблюдений исследовали применение ингаляций NO у детей с серповидно-клеточной болезнью, демонстрирующих вазоокклюзивные эпизоды (VOE), и обнаружили взаимосвязанные тенденции в сторону снижения болевых оценок, уменьшения потребности в обезболивании и сокращения времени госпитализации.

[00314] Указанные открытия были воспроизведены в недавнем рандомизированном плацебо-контролируемом испытании, в котором выполнили оценку ингаляции NO для лечения острых VOE у взрослых пациентов с серповидно-клеточной болезнью и показали, что ингаляция NO значительно снижает болевые оценки и связана с тенденцией в сторону уменьшения применения парентерального морфина по сравнению с плацебо. Результаты испытаний завершенной фазы II взрослых пациентов с серповидно-

клеточной болезнью, у которых острые VOE лечили ингаляциями NO, в настоящее время не доступны (клинические испытания, гос. NCT00023296). Ожидается завершение другого испытания фазы II применения ингаляций NO для лечения VOE у детей с серповидно-клеточной болезнью (клинические испытания, гос. NCT00094887). Возможная терапевтическая роль ингалируемого NO для ACS при серповидно-клеточной болезни в настоящее время проходит оценку у детей и взрослых в двух отдельных французских испытаниях фазы II/III для сравнения применения ингалируемого NO с плацебо или стандартным лечением детей с ACS (клинические испытания гос. NCT01089439 и NCT00748423).

[00315] В качестве средства повышения биодоступности NO при серповидно-клеточной болезни была тщательно исследована пищевая добавка субстрата NO-синтазы, L-аргинин. У серповидно-клеточных мышей было показано, что пероральное введение L-аргинина в высоких дозах приводит к снижению активности Гардос-каналов, образованию и гемолизу плотных клеток, а также к функциональным улучшениям сосудистой реактивности.

[00316] Для лечения первичной PHT в общей популяции широко используют силденафил, агент, предназначенный для усиления влияния эндогенного NO посредством ингибирования PDE5, нисходящего медиатора NO. Предварительные исследования на пациентах с серповидно-клеточной болезнью с тяжелой PHT показали улучшения PAP и способности переносить физическую нагрузку после лечения силденафилом. Многоцентровое исследование (терапевтическое лечение легочной гипертензии и серповидно-клеточной болезни силденафилом, Walk-PHaSST), посвященное испытанию безопасности и эффективности силденафила у пациентов с серповидно-клеточной болезнью с установленной по Доплеру PHT, было преждевременно прекращено из-за повышенной частоты серьезных побочных эффектов, включая повышенную частоту VOE, головные боли и нарушение зрения в экспериментальной группе.

[00317] Исследованы также непосредственные NO-донорные свойства нитрита и ниацина. В клиническом испытании экспериментальной фазы I/II инфузии нитрита натрия взрослым пациентам с серповидно-клеточной болезнью обусловили улучшение кровотока в предплечье, что согласуется с NO-донорным механизмом его действия. В настоящее время проводят более масштабное испытание фазы I/II, в котором исследуют возможность нитритных инфузий, вводимых в качестве вспомогательной терапии при острых VOE, улучшать микрососудистый кровоток и насыщение ткани кислородом (клинические испытания, гос. NCT01033227). Оценивают также влияние

ниацина на улучшение эндотелиальной вазодилатации в рандомизированном контролируемом исследовании фазы (II) (клинические испытания, гос. NCT 00508989).

[00318] Приведенные выше результаты показывают, что целенаправленное воздействие на абберантный каскад NO при серповидно-клеточной болезни (например, с использованием стимулятора sGC по настоящему изобретению) может быть пригодной терапией для лечения указанного заболевания. Мышиные модели серповидно-клеточной анемии, которые могут быть использованы для оценки влияния стимуляторов sGC (например, стимулятора sGC по настоящему изобретению) на указанное болезненное состояние, описаны в публикациях *Blood*, 2001, 98(5), 1577-84; *J. Clin. Invest*. 2004, 114(8), 1136-45; и *Br. J. Haematol.,* 2004, 124(3), 391-402.

Дисфункция мочевого пузыря

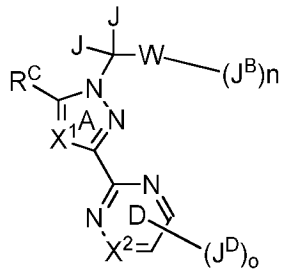
[00319] Было показано, что активатор sGC BAY 60-2770 облегчает гиперактивность мочевого пузыря у тучных мышей (см. “The Soluble Guanylyl Cyclase Activator BAY 60-2770 ameliorates overactive bladder in obese mice”, Luiz O Leiria et al., *The Journal of Urology*, 2013, doi:10.1016/j.juro.2013.09.020.). Животная модель, описанная в указанной публикации, может быть таким же образом использована для оценки влияния стимулятора sGC (например, стимулятора sGC по настоящему изобретению) на гиперактивность мочевого пузыря.

[00320] Той же группой исследователей описана также крысиная модель дисфункции мочевого пузыря (NO-дефицитные крысы, F Z Monica et al., *Neurology and Urodynamics*, 30, 456-60, 2011) и показано защитное действие BAY-2272 (активатора sGC) в указанной модели. Животная модель, описанная в указанной публикации, может быть таким же образом использована для оценки влияния стимулятора sGC (например, стимулятора sGC по настоящему изобретению) на дисфункцию мочевого пузыря, связанную с гиперактивностью детрузора.

[00321] Описано несколько вариантов реализации настоящего изобретения. Тем не менее, следует понимать, что без отступления от сущности и объема настоящего изобретения могут быть различные модификации.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение в соответствии с Формулой I' или его фармацевтически приемлемая соль,



Формула I'

где X^1 выбран из N, CH, C(C_{1-4} алкил), C(C_{1-4} галогеналкил), CCl и CF;

X^2 независимо выбран из N или C;

W либо

i) отсутствует, при этом J^B непосредственно связан с атомом углерода, имеющим две группы J, каждый J независимо выбран из водорода или метила, n равен 1, и J^B представляет собой C_{1-7} алкильную цепь, необязательно замещенную до 9 атомов фтора; где одно звено $–CH_2–$ указанной C_{1-7} алкильной цепи может быть необязательно заменено на –O– или –S–.

ii) представляет собой кольцо B, которое представляет собой фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O или S; где если указанное кольцо B представляет собой фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, то каждый J представляет собой водород; n представляет собой целое число, выбранное из 0-3; и каждый J^B независимо выбран из галогена, −CN, C_{1-6} алифатической, $-OR^B$ или C_{3-8} циклоалифатической группы; где каждая указанная C_{1-6} алифатическая и каждая указанная C_{3-8} циклоалифатическая группа необязательно и независимо замещена до 3 групп R^3; каждый R^B независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической или C_{3-8} циклоалифатической группы; где каждый указанный R^B, который представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, и каждый указанный R^B, который представляет собой C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, необязательно и независимо замещен до 3 групп R^{3a};

каждый R^3 независимо выбран из галогена, −CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, −O(C_{1-4} алкил) или −O(C_{1-4} галогеналкил);

каждый R^{3a} независимо выбран из галогена, −CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, −O(C_{1-4} алкил) или −O(C_{1-4} галогеналкил);

o представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3;

каждый J^D независимо выбран из J^A, галогена, −CN, $-NO_2$, $-OR^D$, $-SR^D$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-OC(O)R^D$, $-C(O)N(R^D)_2$, $-N(R^D)_2$, $-N(R^d)C(O)R^D$, $-N(R^d)C(O)OR^D$, $-N(R^d)C(O)N(R^D)_2$, $-OC(O)N(R^D)_2$, $-SO_2R^D$, $-SO_2N(R^D)_2$, $-N(R^d)SO_2R^D$, C_{1-6} алифатической группы, –(C_{1-6} алифатическая группа)-R^D, C_{3-8} циклоалифатического кольца, 6-10-членного арильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца или 5-10-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-10-членное гетероарильное кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S; и где каждая указанная C_{1-6} алифатическая группа, каждая указанная C_{1-6} алифатическая часть фрагмента –(C_{1-6} алифатическая группа)-R^D, каждое указанное C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, каждое указанное 6-10-членное арильное кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-10-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 5 групп R^{5d}, где по меньшей мере один J^D не является водородом;

J^A выбран из водорода, галогена, метила, гидроксила, метокси, трифторметила, трифторметокси или $-NR^aR^b$; где R^a и R^b, каждый независимо, выбраны из водорода C_{1-6} алкила или 3-6-членного циклоалкильного кольца; или где R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо, необязательно содержащее до двух дополнительных гетероатомов, выбранных из N, O и S; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 6 атомами фтора;

каждый R^D независимо выбран из водорода C_{1-6} алифатической группы, –(C_{1-6} алифатическая группа)-R^f, C_{3-8} циклоалифатического кольца, 4-10-членного гетероциклического кольца, фенила или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-10-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S; и где каждая указанная C_{1-6} алифатическая группа, каждая указанная C_{1-6} алифатическая часть фрагмента –(C_{1-6} алифатическая группа)-R^f, каждое указанное C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, каждое указанное 4-10-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 5 групп R^{5a}; где если любой R^D представляет собой одну из C_{1-6} алифатической группы или группы –(C_{1-6} алифатическая группа)-R^f, то одно или два звена $-CH_2-$, которые образуют указанную C_{1-6} алифатическую цепь могут быть необязательно заменены на группу, независимо выбранную из $-N(R^d)-$, −CO− или –O–; при условии, что если X^1 представляет собой один из CH, C(C_{1-4} алкил), C(C_{1-4}

галогеналкил), CCl или CF; X^2 представляет собой C; и по меньшей мере один J^D представляет собой $-N(R^D)_2$ и присоединен к одному из атомов углерода пиримидинового кольца D, расположенных в орто-положении относительно двух атомов углерода указанного кольца D, то в одном из случаев R^D не является пиридином или пиримидином;

каждый R^d независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, –(C_{1-6} алифатическая группа)-R^f, C_{3-8} циклоалифатического кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенила или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S; и где каждая указанная C_{1-6} алифатическая группа, каждая указанная C_{1-6} алифатическая часть фрагмента –(C_{1-6} алифатическая группа)-R^f, каждое указанное C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 5 групп R^{5b}; где если любой R^d представляет собой одну из C_{1-6} алифатической группы или группы –(C_{1-6} алифатическая группа)-R^f, то одно или два звена $–CH_2–$, которые образуют указанные C_{1-6} алифатические цепи могут быть необязательно заменены на группу, независимо выбранную из $–N(R^d)–$, −CO− или –O–;

каждый R^f независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{3-8} циклоалифатического кольца, 4-10-членного гетероциклического кольца, фенила или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-10-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S; и где каждое указанное C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, каждое указанное 4-10-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил каждое указанное 5-6-членное гетероциклическое кольцо необязательно и независимо замещено на 5 группами R^{5c};

если J^D представляет собой $-C(O)N(R^D)_2$, $-N(R^D)_2$, $–N(R^d)C(O)N(R^D)_2$, $-OC(O)N(R^D)_2$ или $-SO_2N(R^D)_2$, то две группы R^D вместе с атомом азота, к которому присоединены указанные две группы R^D, могут образовывать 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит до 3 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, помимо атома азота, к которому присоединены указанные две группы R^D; и где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое

указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 5 групп R^5;

если J^D представляет собой $–N(R^d)C(O)R^D$, то группа R^D вместе с атомом углерода, к которому присоединена группа R^D, с атомом азота, присоединенным к группе R^d, и с группой R^d могут образовывать 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, помимо атома азота, к которому присоединена группа R^d; и где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 5 групп R^5;

если J^D представляет собой $–N(R^d)C(O)OR^D$, то группа R^D вместе с атомом азота, присоединенным к группе R^D, с атомом углерода части –C(O)– группы $–N(R^d)C(O)OR^D$, с атомом азота, присоединенным к группе R^d, и с указанной группой R^d могут образовывать 4-8-членное гетероциклическое кольцо; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо необязательно содержит до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и необязательно и дополнительно замещено до 5 групп R^5;

если J^D представляет собой $–N(R^d)C(O)N(R^D)_2$, то одна из групп R^D, присоединенных к атому азота, вместе с указанным атомом азота и с атомом N, присоединенным к группе R^d, и указанной группой R^d могут образовывать 4-8-членное гетероциклическое кольцо; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо необязательно содержит до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и необязательно и независимо замещено до 5 групп R^5;

если J^D представляет собой $–N(R^d)SO_2R^D$, то группа R^D вместе с атомом серы, присоединенным к группе R^D, с атомом азота, присоединенным к группе R^d, и с указанной группой R^d могут быть объединены с образованием 4-8-членного гетероциклического кольца; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо необязательно содержит до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и необязательно и независимо замещено до 5 групп R^5;

каждый R^5 независимо выбран из галогена, $–CN$, C_{1-6} алкила, $–(C_{1-6}$ алкил)-R^6, $–OR^6$, $–SR^6$, $–COR^6$, $–OC(O)R^6$, $–C(O)OR^6$, $–C(O)N(R^6)_2$, $–C(O)N(R^6)SO_2R^6$, $–N(R^6)C(O)R^6$, $–N(R^6)C(O)OR^6$, $–N(R^6)C(O)N(R^6)_2$, $–N(R^6)_2$, $–SO_2R^6$, $–SO_2OH$, $–SO_2NHOH$, $–SO_2N(R^6)_2$,

$-SO_2N(R^6)COOR^6$, $-SO_2N(R^6)C(O)R^6$, $-N(R^6)SO_2R^6$, $-(C=O)NHOR^6$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксогруппы или бициклической группы; где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкильная часть фрагмента $-(C_{1-6}$ алкил)-R^6, C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, бензильная или фенильная группа необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил)$_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо; где указанная бициклическая группа содержит первое кольцо и второе кольцо в конденсированной или мостиковой взаимосвязи, указанное первое кольцо представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное второе кольцо представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O или S; и где указанная бициклическая группа необязательно и независимо замещена до шести группами галогена, C_{1-4} алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил)$_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо;

две группы R^5, присоединенные к одному или разным атомам J^D, вместе с указанным атомом или атомами, к которым они присоединены, могут необязательно образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, что приводит к образованию бициклической системы, в которой два кольца указанной бициклической системы находятся в спиро, конденсированной или мостиковой взаимосвязи, где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)OH$, $-NR(CO)O(C_{1-4}$ алкил), $-CONH_2$, $-OH$ или галогена; где R представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

каждый R^{5a} и каждый R^{5b} независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}$ алкил)R^{6a}, $-OR^{6a}$, $-SR^{6a}$, $-COR^{6a}$, $-OC(O)R^{6a}$, $-C(O)OR^{6a}$, $-C(O)N(R^{6a})_2$, $-C(O)N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)OR^{6a}$, $-N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})_2$, $-N(R^{6a})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2OH$,

$-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^{6a})_2$, $-SO_2N(R^{6a})COOR^{6a}$, $-SO_2N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-(C=O)NHOR^{6a}$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксогруппы или бициклической группы; где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкильная часть фрагмента $-(C_{1-6}$ алкил$)R^{6a}$, C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, бензильная или фенильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил$)$, $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкил$)$, $-O(C_{1-4}$ алкил$)$, $-O(C_{1-4}$ галогеналкил$)$ или оксо; где указанная бициклическая группа содержит первое кольцо и второе кольцо в конденсированной или мостиковой взаимосвязи, указанное первое кольцо представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное второе кольцо представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O или S; и где указанная бициклическая группа необязательно и независимо замещена до шести группами галогена, C_{1-4} алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил$)$, $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкил$)$, $-O(C_{1-4}$ алкил$)$, $-O(C_{1-4}$ галогеналкил$)$ или оксо;

две группы R^{5a} или две группы R^{5b}, присоединенные к одному или разным атомам R^D или R^d, соответственно, вместе с указанным атомом или атомами, к которым они присоединены, могут необязательно образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо с образованием бициклической системы, в которой два кольца указанной бициклической системы находятся в спиро, конденсированной или мостиковой взаимосвязи относительно друг друга; где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил$)$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-NR(CO)O(C_{1-4}$ алкил$)$, $-OH$ или галогена; где R представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

каждый R^{5c} независимо выбран из галогена, −CN, C_{1-6} алкила, −(C_{1-6} алкил)-R^{6b}, −OR^{6b}, −SR^{6b}, −COR^{6b}, −$OC(O)R^{6b}$, −$C(O)OR^{6b}$, −$C(O)N(R^{6b})_2$, −$C(O)N(R^{6b})SO_2R^{6b}$, −$N(R^{6b})C(O)R^{6b}$, −$N(R^{6b})C(O)OR^{6b}$, −$N(R^{6b})C(O)N(R^{6b})_2$, −$N(R^{6b})_2$, −SO_2R^{6b}, −SO_2OH, −SO_2NHOH, −$SO_2N(R^{6b})_2$, −$SO_2N(R^{6b})COOR^{6b}$, −$SO_2N(R^{6b})C(O)R^{6b}$, −$N(R^{6b})SO_2R^{6b}$, −$(C=O)NHOR^{6b}$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксогруппы или бициклической группы; где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо и каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкильная часть указанного фрагмента −(C_{1-6} алкил)-R^{6b}, каждое указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, каждый указанный бензил и каждая указанная фенильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, −OH, $-NH_2$, −NH(C_{1-4} алкил), −N(C_{1-4} алкил)$_2$, −CN, −COOH, $-CONH_2$, −COO(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} галогеналкил) или оксо; где указанная бициклическая группа содержит первое кольцо и второе кольцо в конденсированной или мостиковой взаимосвязи, указанное первое кольцо представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное второе кольцо представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O или S; и где указанная бициклическая группа необязательно и независимо замещена до шести группами галогена, C_{1-4} алкила, −OH, $-NH_2$, −NH(C_{1-4} алкил), −N(C_{1-4} алкил)$_2$, −CN, −COOH, $-CONH_2$, −COO(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} галогеналкил) или оксо;

две группы R^{5c}, присоединенные к одному или разным атомам R^f, вместе с указанным атомом или атомами, к которым они присоединены, могут необязательно образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, что приводит к образованию бициклической системы, в которой два кольца указанной бициклической системы находятся в спиро, конденсированной или мостиковой взаимосвязи относительно друг друга; где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, −C(O)O(C_{1-4} алкил),

−C(O)OH, −$CONH_2$, −NR(CO)O(C_{1-4} алкил), −OH или галогена; где R представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

каждый R^{5d} независимо выбран из галогена, −CN, C_{1-6} алкила, −(C_{1-6} алкил)-R^6, −OR^6, −SR^6, −COR^6, −$OC(O)R^6$, −$C(O)OR^6$, −$C(O)N(R^6)_2$, −$N(R^6)C(O)R^6$, −$N(R^6)C(O)OR^6$, −$N(R^6)C(O)N(R^6)_2$, −$N(R^6)_2$, −SO_2R^6, −SO_2OH, −SO_2NHOH, −$SO_2N(R^6)COR^6$, −$SO_2N(R^6)_2$, −$N(R^6)SO_2R^6$, C_{7-12} аралкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила или оксогруппы; где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкильная часть фрагмента −(C_{1-6} алкил)-R^6, C_{7-12} аралкил, C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или фенильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} (галогеналкил), −OH, −NH_2, −NH(C_{1-4} алкил), −N(C_{1-4} алкил)$_2$, −CN, −COOH, −$CONH_2$, −COO(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} галогеналкил) или оксо;

две группы R^{5d}, присоединенные к одному или разным атомам J^D, вместе с указанным атомом или атомами J^D, к которым они присоединены, могут необязательно образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, что приводит к образованию бициклической системы, в которой два кольца указанной бициклической системы находятся в спиро, конденсированной или мостиковой взаимосвязи относительно друг друга; где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, −C(O)O(C_{1-4} алкил), −C(O)OH, −NR(CO)O(C_{1-4} алкил), −$C(O)NH_2$, −OH или галогена; где R представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

каждый R^6 независимо выбран из водорода C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое

указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, −OH, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, −CN, −COOH, $-C(O)NH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо, где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

каждый R^{6a} независимо выбран из водорода C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, −OH, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, −CN, −COOH, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(C_{1-6}$ алкил$)_2$, $-C(O)NH(C_{1-6}$ алкил), $-C(O)N(C_{1-6}$ галогеналкил$)_2$, $-C(O)NH(C_{1-6}$ галогеналкил), $C(O)N(C_{1-6}$ алкил$)(C_{1-6}$ галогеналкил), $-COO(C_{1-6}$ алкил), $-COO(C_{1-6}$ галогеналкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо, где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

каждый R^{6b} независимо выбран из водорода C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, −OH, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, −CN, −COOH, $-C(O)NH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо, где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; где

две группы R^6, связанные с одним атомом азота R^5 или R^{5d}, вместе с указанным атомом азота R^5 или R^{5d}, соответственно могут образовывать 5-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 5-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное

кольцо необязательно содержит до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

две группы R^{6a}, связанные с атомом азота R^{5a} или R^{5b}, вместе с указанным атомом азота могут образовывать 5-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 5-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

две группы R^{6b}, связанные с атомом азота R^{5c}, вместе с указанным атомом азота могут образовывать 5-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 5-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

две группы J^D, присоединенные к двум вицинальным атомам кольца D, взятые вместе с указанными двумя вицинальными атомами кольца D, могут образовывать 5-7-членный гетероцикл или 5-членное гетероарильное кольцо, которое конденсировано с кольцом D; где указанный 5-7-членный гетероцикл или указанный 5-членный кольцевой гетероарил содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанный 5-7-членный гетероцикл или указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп оксо или $-(Y)-R^9$;

где Y либо отсутствует, либо представляет собой связь в форме C_{1-6} алкильной цепи, необязательно замещенную до 6 группами фтора; и где если Y представляет собой указанную C_{1-6} алкильную цепь, то до 3 метиленовых звеньев указанной алкильной цепи могут быть заменены на группу, выбранную из –O–, –C(O) – или $–N((Y)-R^{90})–$, где

i) если Y отсутствует, то каждый R^{90} независимо выбран из водорода, $-COR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2N(R^{10})_2$, $-SO_2N(R^{10})COOR^{10}$, $-SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-(C=O)NHOR^{10}$, C_{3-6} циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенильного кольца или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членное гетероарильное кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где каждое указанное C_{3-6} циклоалкильное кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп R^{11}; и

ii) если Y присутствует, то каждый R^{90} независимо выбран из водорода, галогена, −CN, $-OR^{10}$, $-COR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})_2$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2N(R^{10})_2$, $-SO_2N(R^{10})COOR^{10}$, $-SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-(C=O)NHOR^{10}$, C_{3-6} циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенильного кольца или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членное гетероарильное кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где каждое указанное C_{3-6} циклоалкильное кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп R^{11};

каждый R^9 независимо выбран из водорода, галогена, −CN, $-OR^{10}$, $-COR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})_2$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2N(R^{10})_2$, $-SO_2N(R^{10})COOR^{10}$, $-SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-(C=O)NHOR^{10}$, C_{3-6} циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенильного кольца или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членное гетероарильное кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где каждое указанное C_{3-6} циклоалкильное кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп R^{11};

каждый R^{10} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}$ алкил)-R^{13}, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкильная часть указанного фрагмента $-(C_{1-6}$ алкил)-R^{13}, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп R^{11a};

каждый R^{13} независимо выбран из фенила, бензила, C_{3-6} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое

кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп R^{11b};

каждый R^{11} независимо выбран из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, $-CN$, $-OR^{12}$, $-COR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, $-SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{12})_2$ или $-N(R^{12})SO_2R^{12}$; где каждый указанный C_{1-6} алкил необязательно и независимо замещен до 6 группами фтора и/или 3 группами R^{12};

каждый R^{11a} независимо выбран из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, $-CN$, $-OR^{12}$, $-COR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, $-SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{12})_2$ или $-N(R^{12})SO_2R^{12}$; где каждый указанный C_{1-6} алкил необязательно и независимо замещен до 6 группами фтора и/или 3 группами R^{12}; и

каждый R^{11b} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, оксо, $-CN$, $-OR^{12}$, $-COR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, $-SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{12})_2$ или $-N(R^{12})SO_2R^{12}$; где каждый указанный C_{1-6} алкил необязательно и независимо замещен до 6 группами фтора и/или 3 группами R^{12};

каждый R^{12} выбран из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} (фторалкил), $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил)$_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ фторалкил) или оксо.

R^C либо

i) представляет собой кольцо C; либо

ii) выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}$ алкил)-R^N, $-COR^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)_2$, $-SO_2R^7$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)SO_2R^7$, $-SO_2N(R^7)COOR^7$, $-SO_2N(R^7)C(O)R^7$ или $-N(R^7)SO_2R^7$; где

каждый указанный C_{1-6} алкил, каждая C_{1-6} алкильная часть указанного −(C_{1-6} алкил)-R^N необязательно и независимо замещена до 6 группами фтора и до 2 группами −CN, −OR^8, оксо, −$N(R^8)_2$, −$N(R^8)C(O)R^8$, −$N(R^8)C(O)R^8$, −$C(O)N(R^8)_2$, −$N(R^8)C(O)N(R^8)_2$, −SO_2R^8, −$SO_2N(R^8)_2$, −$NHOR^8$, −$SO_2N(R^8)COOR^8$, −$SO_2N(R^8)C(O)R^8$, −$N(R^8)SO_2R^8$;

где каждый R^7 независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, фенила, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, −OH, −NH_2, −NH(C_{1-4} алкил), −N(C_{1-4} алкил)$_2$, −CN, −COOH, −COO(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} галогеналкил) или оксо;

каждый R^8 независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, −OH, −NH_2, −NH(C_{1-4} алкил), −N(C_{1-4} алкил)$_2$, −CN, −COOH, −COO(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} алкил), –O(C_{1-4} галогеналкил) или оксо;

каждый R^N независимо выбран из фенильного кольца, моноциклического 5- или 6-членного гетероарильного кольца, моноциклического C_{3-6} циклоалифатического кольца или моноциклического 4-6-членного гетероцикла; где указанное моноциклическое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или указанный моноциклический 4-6-членный гетероцикл содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S; где указанное моноциклическое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо не представляет собой 1,3,5-триазинильное кольцо; и где указанный фенил, указанное моноциклическое 5-6-членное гетероарильное кольцо, указанное моноциклическое C_{3-6} циклоалифатическое кольцо или указанный моноциклический 4-6-членный гетероцикл необязательно и независимо замещен до 6 группами фтора и/или до 3 групп J^M;

каждый J^M независимо выбран из −CN, C_{1-6} алифатической группы, $-OR^M$, $-SR^M$, $-N(R^M)_2$, C_{3-8} циклоалифатического кольца или 4-8-членного гетероциклического кольца; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S; где каждая указанная C_{1-6} алифатическая группа, каждое указанное C_{3-8} циклоалифатическое кольцо и каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп R^{7c};

каждый R^M независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, C_{3-8} циклоалифатического кольца или 4-8-членного гетероциклического кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S; и где

кольцо C представляет собой фенильное кольцо, моноциклическое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, бициклическое 8-10-членное гетероарильное кольцо, моноциклическое 3-10-членное циклоалифатическое кольцо или моноциклический 4-10-членный гетероцикл; где указанное моноциклическое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, указанное бициклическое 8-10-членное гетероарильное кольцо или указанный моноциклический 4-10-членный гетероцикл содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S; где указанное моноциклическое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо не представляет собой 1,3,5-триазинильное кольцо; и где указанный фенил, моноциклическое 5-6-членное гетероарильное кольцо, бициклическое 8-10-членное гетероарильное кольцо, моноциклическое 3-10-членное циклоалифатическое кольцо или моноциклический 4-10-членный гетероцикл необязательно и независимо замещен до p группами $J^{C'}$; где p равен 0 или представляет собой целое число от 1 до 3;

каждый J^C независимо выбран из галогена, −CN, $-NO_2$, C_{1-6} алифатической группы, $-OR^H$, $-SR^H$, $-N(R^H)_2$, C_{3-8} циклоалифатического кольца или 4-8-членного гетероциклического кольца; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S; где каждая указанная C_{1-6} алифатическая группа, каждая указанное C_{3-8} циклоалифатическое кольцо и каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп R^{7d}; или

альтернативно, две группы $J^{C'}$, присоединенные к двум вицинальным атомам кольца C, взятые вместе с указанными двумя вицинальными атомами кольца C, образуют 5-7-членный гетероцикл, который представляет собой новое кольцо, конденсированное с кольцом C; где указанный 5-7-членный гетероцикл содержит от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

каждый R^H независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, C_{3-8} циклоалифатического кольца или 4-8-членного гетероциклического кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S; альтернативно, две группы R^H, связанные с одним атомом азота $-N(R^H)_2$, вместе с указанным атомом азота $-N(R^H)_2$ образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

каждый R^{7c} независимо выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-NO_2$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, $-OR^{8b}$, $-SR^{8b}$, $-N(R^{8b})_2$, $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)OH$, $-NR(CO)CO(C_{1-4}$ алкил) или оксогруппы; где каждая указанная циклоалкильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена;

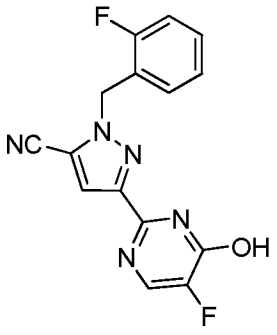
каждый R^{7d} независимо выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-NO_2$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, $-OR^{8c}$, $-SR^{8c}$, $-N(R^{8c})_2$ или оксогруппы; где каждая указанная циклоалкильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена;

каждый R^{8b} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил)$_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо;

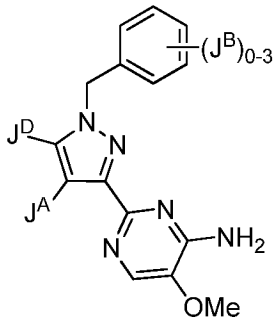
каждый R^{8c} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный фенил, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное

гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена, C_{1-4} алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкил) или оксо; и

при условии, что соединение не является соединением, изображенным ниже:



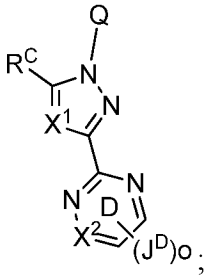
; и



; где J^D представляет собой либо этилен, либо $-N(Me)_2$; J^A представляет собой либо водород, либо метил; и J^B представляет собой либо фтор, либо C_{1-2} алкокси.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что W отсутствует.

3. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что указанное соединение представлено **Формулой II'a**:



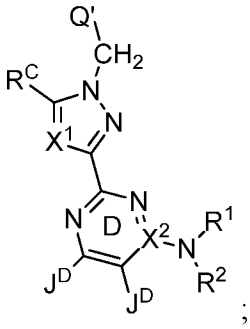
;

Формула II'a

где Q представляет собой C_{1-7} алкильную группу, необязательно замещенную до 9 атомов фтора.

4. Соединение по п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что Q замещен до 5 атомами фтора.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, представленное Формулой III'a:



;

Формула III'a

где

Q' представляет собой C1-6 алкильную цепь, необязательно замещенную до 6 атомами фтора;

если X2 представляет собой N, то фрагмент –N(R1)(R2) отсутствует;

если X2 представляет собой C, то фрагмент –N(R1)(R2) присутствует;

R1 и R2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит, помимо указанного атома азота, к которому присоединены R1 и R2, до 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и необязательно замещено до 5 групп R5e;

каждый R5e независимо выбран из галогена, −CN, C1-6 алкила, −(C1-4 алкил)-R6, C3-8 циклоалкильного кольца, C1-4 цианоалкила, −OR6, −SR6, −OCOR6, −COR6, −C(O)OR6, −C(O)N(R6)2, −N(R6)C(O)R6, −N(R6)2, −SO2R6, −SO2OH, −SO2NHOH, −SO2N(R6)COR6, −SO2N(R6)2, −N(R6)SO2R6, бензила, фенила или оксогруппы; где каждое указанное фенильное кольцо и каждая указанная бензильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена, −OH, −NH2, −NH(C1-4 алкил), −N(C1-4 алкил)2, −CN, C1-4 алкила, C1-4 галогеналкила, –O(C1-4 алкил) или –O(C1-4 галогеналкил); и где каждый указанный C1-6 алкил, каждая C1-4 алкильная часть указанного фрагмента −(C1-4 алкил)-R6 и каждое указанное C3-8 циклоалкильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп галогена; где

каждый R6 независимо выбран из водорода, C1-6 алкила, C2-4 алкенила, фенила, бензила или C3-8 циклоалкильного кольца; где каждый указанный C1-6 алкил, каждый указанный C2-4 алкенил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил и каждая указанная C3-8 циклоалкильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена;

две группы R5e, присоединенные к одному или разным атомам указанного кольца, образованного R1, R2 и атомом азота, к которому присоединены R1 и R2, вместе с указанным атомом или атомами могут необязательно образовывать C3-8 циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо с образованием бициклической системы, где два кольца бициклической системы находятся в спиро, конденсированной или мостиковой взаимосвязи, где указанное 4-6-членное гетероциклическое или указанное 5- или 6-членное

гетероарильное кольцо содержит до трех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C3-8 циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп C1-4 алкила, C1-4 галогеналкила, C1-4 алкокси, C1-4 галогеналкокси, оксо, −C(O)O(C1-4 алкил), −C(O)OH, −C(O)NH2, −NR(CO)O(C1-4 алкил), −OH или галогена; где R представляет собой водород или C1-2 алкил;

альтернативно, каждый R1 и R2 независимо выбран из водорода, C1-6 алкила, C3-8 циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарила, фенила или C1-6 алкил−RY; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный C1-6 алкил, C1-6 алкильная часть указанного фрагмента C1-6 алкил−RY, C3-8 циклоалкильное кольцо, 4-8-членная гетероциклическая кольцевая группа, 5- или 6-членный гетероарил, фенил и C1-6 алкил−RY необязательно и независимо замещен до 5 групп R5f;

RY выбран из C3-8 циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенила или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членное гетероароматическое кольцо содержит от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где каждое указанное C3-8 циклоалкильное кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно замещено до 5 групп R5g;

каждый R5f независимо выбран из галогена, −CN, C1-6 алкила, −(C1-4 алкил)-R6a, C7-12 аралкила, C3-8 циклоалкильного кольца, C1-4 цианоалкила, −OR6a, −SR6a, −OCOR6a, −COR6a, −C(O)OR6a, −C(O)N(R6a)2, −N(R6a)C(O)R6a, −N(R6a)2, −SO2R6a, −SO2N(R6a)2, −N(R6a)SO2R6a, −SO2OH, −SO2NHOH, −SO2N(R6a)COR6a, фенила или оксогруппы; где каждая указанная фенильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена, −OH, −NH2, −NH(C1-4 алкил), −N(C1-4 алкил)2, −NO2, −CN, C1-4 алкила, C1-4 галогеналкила, –O(C1-4 алкил) или –O(C1-4 галогеналкил); и где каждый указанный C7-12 аралкил, C1-6 алкил, C1-4 алкильная часть каждого указанного −(C1-4 алкил)-R6a и каждая указанная C3-8 циклоалкильная группа необязательно и независимо замещена до трех группами галогена;

каждый R6a независимо выбран из водорода, C1-6 алкила, C2-4 алкенила, фенила, бензила или C3-8 циклоалкильного кольца; где каждый указанный C1-6 алкил, каждый указанный C2-4 алкенил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил и каждая указанная C3-8 циклоалкильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена;

если один из R1 или R2 представляет собой C3-8 циклоалкильное кольцо, 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5- или 6-членный гетероарил, замещенный до 5 групп R5f, то две группы R5f, присоединенные к одному или разным кольцевым атомам указанного R1 или R2, вместе с указанным атомом или атомами образуют C3-8 циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо с образованием бициклической системы, в которой два кольца находятся в спиро, конденсированной или мостиковой взаимосвязи, где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо содержит до двух кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C3-8 циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено до 2 группами C1-4 алкила, C1-4 галогеналкила, оксо, −(CO)O(C1-4 алкил), −NR'(CO)O(C1-4 алкил) или галогена; где R' представляет собой водород или C1-2 алкил;

каждый R5g независимо выбран из галогена, −CN, C1-6 алкила, −(C1-4 алкил)-R6b, бензила, C3-8 циклоалкильного кольца, C1-4 цианоалкила, −OR6b, −SR6b, −OCOR6b, −COR6b, −C(O)OR6b, −C(O)N(R6b)2, −N(R6b)C(O)R6b, −N(R6b)2, −SO2R6b, −SO2N(R6b)2, −N(R6b)SO2R6b, −SO2OH, −SO2NHOH, −SO2N(R6b)COR6b, фенила или оксогруппы; где каждый указанный фенил и каждая указанная бензильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена, −OH, −NH2, −NH(C1-4 алкил), −N(C1-4 алкил)2, −NO2, −CN, C1-4 алкила, C1-4 галогеналкила, –O(C1-4 алкил) или –O(C1-4 галогеналкил); и где каждый указанный C1-6 алкил, C1-4 алкильная часть каждого указанного фрагмента (C1-4 алкил)-R6b и каждая указанная C3-8 циклоалкильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена;

каждый R6b независимо выбран из водорода, C1-6 алкила, C2-4 алкенила, фенила, бензила или C3-8 циклоалкильного кольца; где каждый указанный C1-6 алкил, каждый указанный C2-4 алкенил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил и каждая указанная C3-8 циклоалкильная группа необязательно и независимо замещена до 3 групп галогена;

альтернативно, две группы R5g, присоединенные к одному или разным кольцевым атомам RY, вместе с указанным кольцевым атомом или атомами образуют C3-8 циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо с образованием бициклической системы, в которой два кольца находятся в спиро, конденсированной или мостиковой взаимосвязи, где указанный 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанное C3-8 циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп C1-4 алкила, C1-4 галогеналкила, C1-4 алкокси, C1-4 галогеналкокси, оксо, −C(O)O(C1-4 алкил), −C(O)OH, −C(O)NH2, −NR”(CO)O(C1-4 алкил), −OH или галогена;

R” представляет собой водород или C1-2 алкил;

две группы JD, присоединенные к двум вицинальным атомам кольца D, взятые вместе с указанными двумя вицинальными атомами кольца D, могут необязательно образовывать 5-6-членный гетероцикл или 5-членное гетероарильное кольцо, которое конденсировано с кольцом D; где указанный 5-6-членный гетероцикл или указанный 5-членный кольцевой гетероарил содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где указанный 5-6-членный гетероцикл или указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено до 3 групп оксо или −(Y)−R9.

По доверенности

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

201991189

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

см. дополнительный лист

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

C07D 413/04, 417/04, 491/107, 487/04, 487/20, A61K 31/519, 31/506, A61P 1/16, 1/18, 3/10, 7/00, 7/06, 13/10, 19/04, 27/04, 27/00, 1/06

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	WO 2012/003405 A1 (IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC. et al.) 05.01.2012, реферат, с. 3-15, таблица, соединения 1-160, 1-164, 1-162	1-5
X	WO 2012/064559 A1 (IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC. et al.) 18.05.2012, реферат, с. 3-7, таблица, соединения 1-9, 1-10, 1-11, 1-46, 1-48, 1-60, 1-61	1-5
A	EP 0908456 A1 (HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH) 14.04.1999, реферат, с. 3-4, примеры	1-5
A	RU 2180903 C2 (ЭГИШ ДЬЕДЬСЕРДЬЯР РТ.) 27.03.2002	1-5

☐ последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«A» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«T» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **12/02/2020**

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы Д.Ю. Рогожин

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:
201991189

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (продолжение графы А)

C07D 413/04 *(01/01/2006)*
C07D 417/04 *(01/01/2006)*
C07D 491/107 *(01/01/2006)*
C07D 487/04 *(01/01/2006)*
C07D 487/20 *(01/01/2006)*
A61K 31/519 *(01/01/2006)*
A61K 31/506 *(01/01/2006)*
A61P 1/16 *(01/01/2006)*
A61P 1/18 *(01/01/2006)*
A61P 3/10 *(01/01/2006)*
A61P 7/00 *(01/01/2006)*
A61P 7/06 *(01/01/2006)*
A61P 13/10 *(01/01/2006)*
A61P 19/04 *(01/01/2006)*
A61P 27/04 *(01/01/2006)*
A61P 27/00 *(01/01/2006)*
A61P 1/06 *(01/01/2006)*